

**DIE MODIFIZIERTE RADIKALE MASTEKTOMIE
ALS CHIRURGISCHE BEHANDLUNG
DES MAMMAKARZINOMS**

Reinhard Welte

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. G. Heberer

DIE MODIFIZIERTE RADIKALE MASTEKTOMIE
ALS CHIRURGISCHE BEHANDLUNG DES MAMMAKARZINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Welte
aus
Geislingen

1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Schaudig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31. 7. 1978

Herrn Professor Dr. med. A. Schaudig danke ich für die
Themenstellung, Anleitung und Beratung bei dieser Arbeit.
Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. J. Beyer, der mir bei
der Ausführung der Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur
Seite stand.

INHALT

	Seite
A Einleitung	1
B Pathologie und Klinik des Mammakarzinoms	4
I. Pathogenese	4
Allgemeine Theorien	4
Erb-Faktoren	7
Hormonelle Faktoren	8
Virus-Genese des Mammakarzinoms	9
Chemische Noxen	10
II. Pathologie	11
III. Symptomatik	15
IV. Diagnostik	17
Inspektion und Palpation	17
Sekretabstrich	18
Mammographie	18
Thermographie	19
Plattenthermographie	19
Xeroradiographie	20
Galaktographie	20
Feinnadelpunktion	20
Biopsie	21
V. Chirurgie	22
Radikale Mastektomie	22
Erweiterte radikale Mastektomie	22
Superradikale Mastektomie	23
Modifizierte radikale Mastektomie	23
Einfache Mastektomie	24
Lokale Tumorexcision	24
VI. Postoperative Behandlung	26
Radiotherapie	26
Hormon- und Chemotherapie	27
C Eigene Untersuchungen	32
I. Krankengut	32
Klassifizierung nach dem TNM-System	22
Beobachtungszeitraum	34

II. Präoperative und Intraoperative Diagnostik	35
Diagnostik	35
Altersverteilung	35
Anamnesedauer	36
Tumorlokalisation	36
Abhängigkeit der axillären Lymphknoteninfiltration von der Tumorlage	37
Primärtumorgrößen	38
Hauterscheinungen	39
Klinische Beurteilung der reg. Lymphknoten	40
Histologie der Operationspräparate	41
Operative Therapie	42
III. Postoperative Befunde	43
Untersuchungsgang	44
Klassifizierung nach präoperativem Status	44
Rezidivhäufigkeit unter Berücksichtigung des intraoperativen Lymphknotenbefundes	45
Lymphödeme	48
IV. Spätletalität	50
Zusammenfassung der Ergebnisse	54
D Diskussion	56
E Zusammenfassung	69
F Literaturverzeichnis	70

A Einleitung

Das Mammarkarzinom ist mit etwa 16 % das häufigste Karzinom der Frau. Seine 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei insgesamt nur ca. 50 % (108). Bei jeder 20. Frau muß mit dieser Erkrankung gerechnet werden (97). Das Problem läßt sich mit wenigen Stichworten darstellen: Es ist das am meisten gefürchtete Karzinom der Frau; das am häufigsten durch die Patientin selbst entdeckte Karzinom; das Karzinom mit der umfangreichsten Röntgendiagnostik und den meisten Biopsien; das Karzinom, dessen Behandlung noch immer äußerst kontrovers und zum Teil superradikal ist; das Karzinom mit den meisten Operationen, Bestrahlungen und der intensivsten Chemo- und Hormontherapie (106).

Es ist das Karzinom, das stets neue Probleme aufgibt, obwohl seit 100 Jahren Versuche zur Standardisierung der Behandlung unternommen werden; das Karzinom, über das 1863 der englische Chirurg James PAGET schrieb: "Ich glaube, wir müssen jegliche Hoffnung aufgeben, daß die Operation die endgültige Heilung für dieses Leiden bedeutet" (22, 80).

Zu PAGET's Zeiten wurde in einem sehr blutigen Eingriff nur das verdächtige Tumorgewebe aus der weiblichen Brustdrüse herausgeschnitten. Vom operativen Umfang her entspricht dieser Eingriff einer Lokalextirpation.

Die weitere Entwicklung wurde seit 1867 auch von Charles H. MOORE bestimmt, der die ganze Brust zusammen mit den axillären Lymphknoten entfernte. Richard von VOLKMANN schloß bei seiner Operationsmethode dann noch die Entfernung der Fascie des M. pectoralis major ein.

Den entscheidenden Durchbruch in der chirurgischen Behandlung des Brustkrebses erzielten die Amerikaner William S. HALSTED und Willy MEYER unabhängig voneinander, die ihre ersten Ergebnisse 1894 veröffentlichten. Waren vorher, wie von WINIWATER beschrieben, eine Rezidivquote von 82 % und eine Heilungsquote von 4,7 % bei dreijähriger Beobachtungsdauer erzielt worden, so

ergaben die Operationsergebnisse nach den Methoden von HALSTED und MEYER eine Rezidivquote von 10 %, während die Heilungsquote 41 % erreichte (53, p 673).

Die radikale Mastektomie nach HALSTED und MEYER war bis etwa 1945 die Methode der Wahl zur chirurgischen Behandlung des Brustkrebses. Danach wurde versucht, die Methoden von HALSTED und MEYER in einer Vielzahl von Varianten den individuellen Gegebenheiten anzupassen, um dadurch sowohl Morbidität als auch Mortalität günstig zu beeinflussen.

So führten einige Chirurgen, z.B. URBAN, MARGOTTINI, ANDREASSEN, CACERES u.a. eine erweiterte radikale Mastektomie durch. WAAGENSTEEN entfernte bei seiner superradikalen Operationsmethode noch zusätzlich zu den Halslymphknoten die interne Brustlymphbahn (108). Zur gleichen Zeit leitete MC WIRTHER in Edinburgh einen gegenläufigen Therapietrend ein (74).

Die Ergebnisse, die heute von verschiedenen Autoren zu modifizierten Behandlungsmethoden - teilweise kombiniert mit einer Radiotherapie - vorliegen, verdeutlichen die Notwendigkeit eines kritischen Überdenkens der Behandlungsmöglichkeiten beim Mammakarzinom.

An der Chirurgischen Klinik der Universität München hat sich seit 1967 die modifizierte radikale Mastektomie - d.h. die Entfernung der Brust und die Ausräumung der axillären Lymphknoten unter Erhaltung der Brustmuskulatur - zu der hauptsächlich praktizierten Operationsmethode entwickelt. Der größere Teil der Patientinnen wurde anschließend einer radiotherapeutischen Behandlung zugeführt.

Verschiedene neuere Veröffentlichungen, auf die später eingegangen werden soll, geben Grund zu der Annahme, daß die routinemäßige Nachbestrahlung nach einer Mastektomie keine Verbesserung der Heilungschancen mit sich bringt.

Zweck dieser Arbeit ist es, an Hand der 116 Patientinnen, die in den Jahren von 1967 bis 1972 an der Chirurgischen Universitätsklinik in München wegen eines Mammakarzinoms durch die modifi-

zierte radikale Mastektomie chirurgisch behandelt wurden, zu überprüfen, ob

1. die in der Chirurgischen Universitätsklinik München hauptsächlich praktizierte modifizierte radikale Mastektomie anderen Methoden gleichwertig ist und
2. ob eine im Anschluß an die Operation durchgeführte Nachbestrahlung - unter Berücksichtigung des Tumorstadiums - die Spätergebnisse verbessert.

B Pathologie und Klinik des Mammakarzinoms

I. Pathogenese

Die Pathogenese des Mammakarzinoms ist als sehr komplexes Geschehen noch nicht befriedigend geklärt.

Krebsgewebe ist in sich - darin liegt im wesentlichen die Problematik von Pathogenese, Diagnostik und Therapie - kein einheitliches Ganzes, sondern es stellt ein biologisches Spektrum dar, das in großen Bereichen variiert, abhängig von Anatomie und Physiologie des betreffenden Organs, sowie von den Wechselwirkungen zwischen Tumor und Wirtsorganismus (35, 95).

Allgemeine Theorien

Die Frage der Karzinogenese ist von einer Klärung noch weit entfernt. Denkmodelle und Tierversuche haben bis heute nur einen kleinen Teil der zahlreichen Fragen beantworten können, wenn auch auf Grund intensiver Forschung laufend neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Mit Sicherheit kennt man einige Faktoren, welche die Entstehung von Krebszellen begünstigen können; mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit kann man jedoch heute auch behaupten, daß sich die Karzinogenese nicht in ein Schema einbauen läßt. Zu viele dieser Faktoren spielen dabei eine inzwischen schon nachgewiesene Rolle, seien es genetische, virale, hormonelle oder chemische Einflüsse.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob jeder Organismus die Anlage zur Entwicklung von neoplastischen Zellen besitzt oder ob es dazu bestimmter äußerer Noxen bedarf.

Dazu werden zwei Theorien diskutiert:

a) Die Mutationstheorie

Die Mutationstheorie nimmt an, daß die durch verschiedene Auslösungsmomente spontan gebildete neoplastische Zelle für kürzere oder längere Zeit in einem Ruhezustand verbleiben kann. Einer solchen Zelle werden, wenn auch ihr Nachweis bis heute nicht gelungen ist, sämtliche zur Krebsbildung notwendigen Eigenschaften zugeschrieben (15, 113). Dem folgend wird angenommen, daß die neoplastische Umbildung ein allgemeines Phänomen ist, das zu jeder Zeit in jedem Wirtsorganismus vorstatten gehen kann.

Entsprechend dieser Ansicht schützt nur das funktionstüchtige Immunsystem des jeweiligen Wirtsorganismus vor einem "Überschwappen", d.h. vor der Bildung eines manifesten Organ-Neoplasmas (1).

b) Die Differenzierungstheorie

Die Differenzierungstheorie geht davon aus, daß der Bildung von neoplastischem Gewebe eine vielfältige Umbildung und Wandlung der entsprechenden Zelle vorausgeht. Diese Hypothese wird gestützt durch Studien, welche an verschiedenen Organen und Geweben vorgenommen wurden (51, 68). Sie deuten auf das Vorhandensein einer vielfältigen Zell- und Gewebeumwandlung hin, die dem Auftreten eines manifesten Neoplasmas vorausgeht.

Jeder neue Zellverband bedeutet dabei einen Schritt weiter in Richtung auf die endgültige Form eines Krebszellverbandes. Mit anderen Worten: die Karzinogenese ist nichts anderes als eine fortschreitende zelluläre Entwicklung im Sinne einer malignen Degeneration, der erst mit dem Tode des Wirtsorganismus ein Ende gesetzt wird (35).

Zur Verdeutlichung seien im folgenden beide Theorien schematisch einander gegenübergestellt:

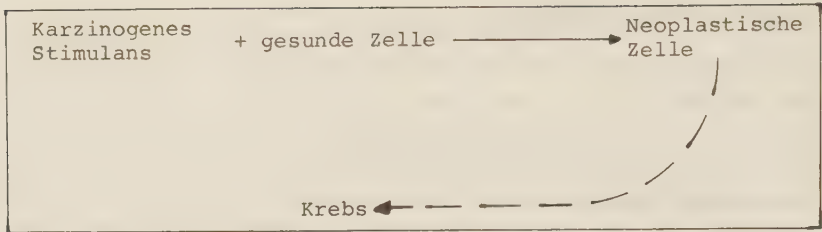


Abb. 1 Mutationstheorie (35)

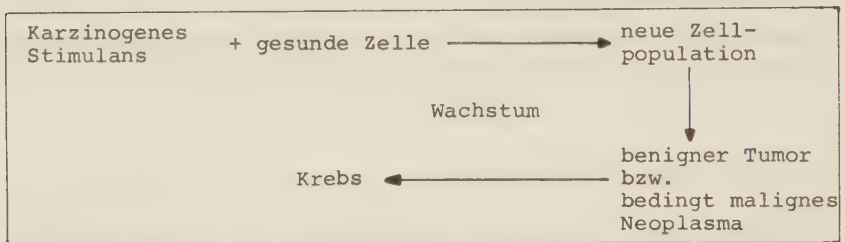


Abb. 2 Differenzierungstheorie (35)

An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß sich die Maus als das am besten geeignete Versuchstier für das experimentelle Studium des Mammakarzinoms erwiesen hat. Die zahlreichen Parallelen zwischen dem Mammakarzinom des Menschen und dem der Maus lassen berechnete Rückschlüsse hinsichtlich der Genese des Mammakarzinoms beim Menschen zu (35).

So haben NAIR und DEOME bei Versuchen mit gelösten Fraktionen primärer Mammakarzinome der Maus einen das Tumorstadium stimulierenden Faktor (WSF) nachweisen können (98). Dies deckt sich mit histologischen Untersuchungen, welche berichten, das Tumorgewebe einen wachstumsfördernden Effekt auf angrenzendes Gewebe ausübt (4). Die chemischen Eigenschaften dieses WSF konnten bis heute noch nicht aufgeschlüsselt werden; einiges läßt aber darauf schließen, daß es sich dabei um ein Protein oder eine Proteinmischung handelt (98).

Erb-Faktoren

Der genetische Einfluß auf das Mammakarzinom der Frau ist ein weiterer Gesichtspunkt, der seit langem diskutiert wird. Wissenschaftlich exakte Untersuchungen beim Menschen scheiterten bis jetzt jedoch zumeist daran, daß sich der Beobachtungszeitraum über einige Generationen erstrecken sollte. STEPHENS und Mitarb. untersuchten den Fall eines Geschlechtes, in dessen acht Ästen 13 Fälle von Brustkrebs auf vier Äste konzentriert waren (112). Er kommt zu dem Schluß, daß die Krankheit als solche von den Frauen dieser vier Äste dominant weitervererbt worden ist.

Bei einer weiteren Studie wurde aus der zahlenmäßig auffälligen Häufigkeit des Befalls ein und derselben Brustseite innerhalb einzelner Familien Rückschlüsse auf eine erbliche Abhängigkeit gezogen (16).

Eine Untersuchung an 406 Patientinnen ergab, daß deren Mütter eine insgesamt doppelt so hohe Sterblichkeitsrate an Brustkrebs aufwiesen, als es nach den Durchschnittszahlen des betreffenden Landes zu erwarten gewesen wäre (100). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie aus der jüngeren Vergangenheit in den USA (87).

Die statistische Auswertung dieser Untersuchungen weist eine überzufällige Häufung von Fällen mit Mammakarzinom in diesen Kollektiven nach.

Im Tierversuch mit Mäusen konnte auch HESTON eine Häufung von Brustkrebs innerhalb der untersuchten Stämme feststellen (62).

Ergänzend sei zu diesem Thema noch bemerkt, daß wir bei unseren eigenen Untersuchungen unter insgesamt 116 Patientinnen zwei Fälle erfragen konnten, bei denen Verwandte ersten Grades ebenfalls an einem Mammakarzinom erkrankt und an den Folgen verstorben waren.

Hormonelle Faktoren

Ein weiterer Faktor, dem bei der Bildung des Mammakarzinoms der Frau mit eine entscheidende Beeinflussung zugesprochen wird, ist das hormonelle Milieu.

Die weibliche Brust unterliegt dem Regelkreis der Hypophysen-, Ovarial- und Nebennierenrindenhormone. Es ist daher naheliegend, daß eine mögliche Auswirkung dieser Hormone hinsichtlich bestimmter quantitativer Korrelationen auf die Entstehung des Mammakarzinoms näher untersucht wurde.

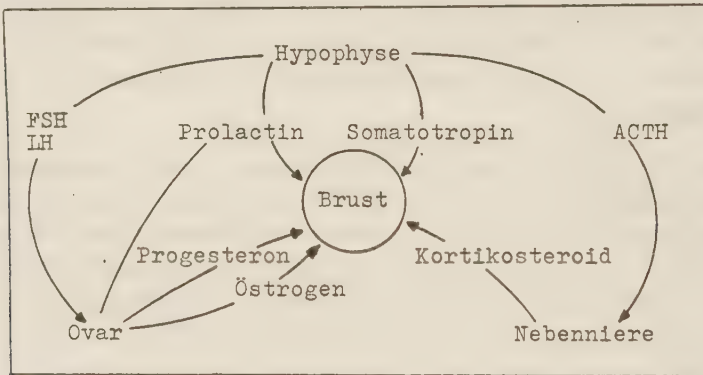


Abb. 3 Hormonelle Beeinflussung der weiblichen Brust
aus REME (104)

Bis jetzt konnte nicht gezeigt werden, daß Frauen, die an Brustkrebs erkrankten, eine erhöhte Östrogen- bzw. Progesteronproduktion aufweisen (53, p 368). Dagegen wurde nachgewiesen, daß Brustkrebspatientinnen eine überdurchschnittlich lange Dauer der Geschlechtsreife aufweisen. - Bei kinderlosen Frauen soll das Karzinom häufiger sein, bei Frauen mit langer Stillzeit seltener. Das statistische Zahlenmaterial, welches das Auftreten von Mammakarzinomen mit Schwangerschaft und Stilldauer vergleicht, konnte keine Beziehung zwischen diesen Parametern und einer erniedrigten Karzinomhäufigkeit nachweisen (88).

Durch das Experiment an Mäusen und Ratten konnten jedoch einige andere Zusammenhänge aufgeklärt werden: So stellte CORI 1972 fest, daß die Ovariectomie bei jungen Mäusen, die einer im hohen Maße krebgefährdeten Züchtung angehörten, die Entwicklung eines zu erwartenden Mammakarzinoms gänzlich verhindern konnte (53). In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, daß bei Tierversuchen mit virusbelasteten Mäusen unter bestimmten Bedingungen durch Gabe von Östrogen die Bildung eines Mammakarzinoms beschleunigt ausgelöst werden konnte (54). WELSCH und GRIBBLER vermuten im Prolactin ein Hormon, das bei Mäusen wesentlich an der Tumorgenese beteiligt ist (118).

Die Urinuntersuchung scheinbar gesunder Frauen erbrachte ebenfalls wichtige Gesichtspunkte: Es wurde festgestellt, daß quantitativ subnormale Ausscheidung von Androgen- und Corticosteroidmetaboliten im Urin erste Indikatoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sein können (14).

Die Frage der hormonellen Beeinflussung bedarf noch weiterer Klärung, zumal die Verordnung von Östrogenen und Gestagenen allein oder in Kombinationspräparaten heute bei Millionen von Frauen angewendet wird. Langzeitstudien über diesbezügliche Zusammenhänge sind zur Zeit noch im Gange.

Virus-Genese des Mammakarzinoms

Die Entdeckung einer virusbedingten Entstehung von Mammakarzinomen basiert auf der Beobachtung, daß bei gesunden Mäusen durch Ernährung mit Mäusemuttermilch infizierter Stämme ein Mammakarzinom induziert werden konnte. Diese Beobachtung des "Milchfaktors" von J. BITTNER ist 40 Jahre alt.

Mit Hilfe des Elektronenmikroskops gelang es schließlich H. MOORE, das Mäuse-Mammatumortumor-Virus (MMTV) nachzuweisen (53, p 356, 94); ebenfalls entdeckte er in der menschlichen Milch Viruspartikel, die dem MMTV morphologisch ähnlich waren (85).

SPIEGELMANN u.a. stellten fest, daß bestimmte Anteile der RNS aus menschlichem Mammakarzinomgewebe mit der RNS des MMTV identisch sind (32). An normalem Brustdrüsengewebe konnten derartige Befunde nicht erhoben werden (63). Ferner deuten entsprechende Untersuchungen darauf hin, daß für das MMTV und der vermutete Mammatumovirus des Menschen ein gemeinsames Antigen existiert (21). Neuere Untersuchungen ergaben, daß der Nachweis virusähnlicher Partikel in der Frauenmilch bei 7 von 156 Fällen ohne familiäre Belastung, dagegen bei 6 von 10 Fällen mit familiärer Belastung möglich war (66).

Trotz dieser Beobachtungen gibt es bis heute noch keinen schlüssigen Beweis, daß das verdächtige Virus Überträger oder Auslöser des menschlichen Mammakarzinoms ist.

Chemische Noxen

Diese Stoffe sind im wesentlichen nur für die experimentelle Medizin von Bedeutung. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß sich mit Anthrazenderivaten, die eine bekannt karzinogene Wirkung haben, auch im Brustdrüsengewebe ein Karzinom erzeugen läßt.

II. Pathologie

Das Mammarkarzinom ist die häufigste zum Tode führende Krebsart der Frau (74, 77). Allein in Amerika sterben jährlich etwa 25.000 Frauen an dieser Erkrankung (36). In der Bundesrepublik Deutschland befinden sich ca. 16 Millionen Frauen im krebgefährdeten Alter; dabei werden jährlich etwa 32.000 Fälle eines Mammarkarzinoms diagnostiziert (64).

Zwar sind in jüngerer Zeit häufiger kleinere Primär-Tumoren und eine geringere axilläre Metastasierung zu beobachten (19), was sich wohl auf eine Verbesserung der Früherkennung zurückführen läßt (Krebsvorsorge, Aufklärung). Der mittlere Durchmesser der Mammatumoren beträgt heute jedoch bei der Entdeckung immer noch 3,1 cm; dies deutet auf eine in der Regel zu spät einsetzende Diagnostik hin, da schon erheblich kleinere Knoten palpatorisch (1-2 cm) bzw. mammographisch (ab 5 mm) feststellbar sind.

Ausgangspunkt der meisten Mammarkarzinome ist das Epithel der kleinen Milchgänge (46), wo sie nach einem Stadium des nicht invasiven intraduktalen Wachstums zur invasiven Vergrößerung und schließlich zur Metastasierung gelangen. Die elektronenmikroskopische Untersuchung dieser Epithelzellen ergab, daß in den malignen Epithelzellen die Glucoproteide der Oberflächenschicht verändert sind und so der Entwicklung neuer Wachstumsgrößen Vor-schub leisten (27). Manches deutet darauf hin, daß sich ein Mammarkarzinom aus einer Epithelhyperplasie auf der Grundlage einer zystischen Veränderung der Brustdrüse entwickeln kann (92).

Die Mehrzahl der Mammarkarzinome bildet derbe Knoten, die zentral besonders hart sind und strahlige Ausläufer zeigen (31). Nach HAAGENSEN sind als Milchgangkarzinome nur solche Karzinome zu bezeichnen, bei denen mindestens 50 % des karzinomatösen Gewebes innerhalb des Milchganges liegen (53, p 589). Die Latenzzeit des Milchgangkarzinoms ist mit 6,2 Monaten deutlich kürzer gegenüber 8,4 Monaten der übrigen Mammarkarzinome.

Histologisch findet man vorwiegend den Typ des Adenokarzinoms, dessen Sonderform, das Gallertkarzinom, sich durch besonders starke Schleimbildung der Tumorzellen auszeichnet (114). Beim Carcinoma solidum sieht man an Stelle der Drüsenbildung solide Zellzapfen ausgebildet. Das Carcinoma scirrhusum zeichnet sich durch ein faserreiches und hyalinisiertes Stroma zwischen den Tumorzapfen aus, wodurch die Geschwulst eine besonders derbe Konsistenz erhält (31).

Der Paget-Krebs stellt eine Sonderform dar. Mit 2,5 % aller Mammakarzinome (53, p 546) repräsentiert er nur einen kleinen Teil. Bei dieser Form der Erkrankung findet im Mamillenbereich eine intraepitheliale Tumorausbreitung von einem unter der Mamille gelegenen Milchgangkarzinom aus statt. Die Bezeichnung geht auf James PAGET zurück, der 1874 als erster den Zusammenhang zwischen dem Brustkrebs und einer unmittelbaren Beteiligung der Mamille erkannte (53, p 545).

Die Lage des Tumors kann für die weitere Ausbreitung von entscheidender Bedeutung sein, da diese in erster Linie über die Lymphbahnen erfolgt (75). Die Möglichkeiten der lymphatischen Tumorzell dissemination sind auf der folgenden Abbildung dargestellt.

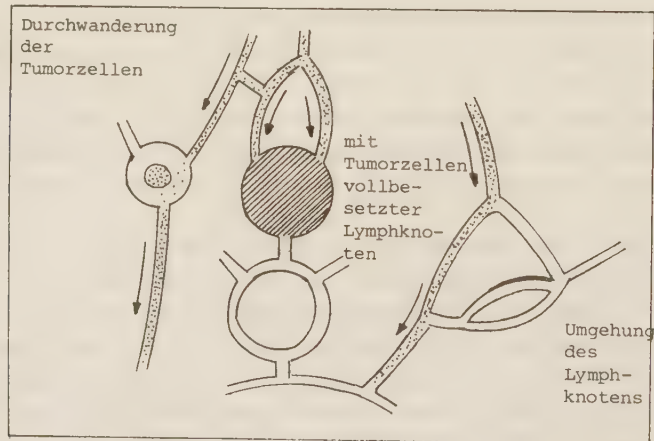


Abb. 4 Die Möglichkeiten der Tumorzell dissemination im Lymphsystem nach P. STRÄULI (75)

Mammakarzinome sind mit ca. 60 bis 70 % am häufigsten im äußeren oberen Quadranten lokalisiert (31, 102), dessen Lymphabfluß zu den Achsellymphknoten führt. Medial gelegene Mammakarzinome können sich dagegen lymphogen in die Tiefe durch die Thoraxwand bis zur Pleura und zum Mediastinum ausbreiten. Erstere sind damit wegen der besseren chirurgischen Zugänglichkeit der axillären Lymphbahnen als prognostisch günstiger zu bewerten.

Durch Tierversuche konnte gezeigt werden, daß die Lymphknoten in gewissem Grade als natürliche Barriere einer Streuung von Tumorzellemboli entgegenstehen (5, 50, 75). Die axillären Lymphknoten sind in drei Ebenen aufgeteilt (6, 8); Untersuchungen ergaben, daß Frauen, deren Lymphknoten der Ebene I (seitlich und unterhalb des M. pect. min.) z.Zt. der Operation invasive Affektionen zeigten, erheblich bessere Überlebenschancen aufwiesen, als solche mit Affektionen in den Ebenen II (hinter dem M. pect. min.) und III (medial und über dem M. pect. min.) (69). Die befallenen Lymphknoten haben ein hyperplastisches Aussehen, das charakterisiert ist durch eine retikuloendotheliale Zellproliferation (10).

Als weiterer Parameter der Überlebenschancen kann der Zustand der Sinushistiocyten bezeichnet werden: Untersuchungen ergaben, daß Brustkrebspatientinnen mit einer Sinushistiocytose (SH) der regionalen Lymphknoten größere Überlebenschancen hatten als Patientinnen ohne SH; bei gleich entwickelter SH der axillären Lymphknoten hängt die Überlebenschance zweier Patientinnen vom Differenzierungsgrad des Primärtumors und vom Vorhandensein oder Fehlen regionaler Lymphknotenmetastasen ab (1, 11).

Auf klinische Aspekte übertragen heißt dies, daß Patientinnen mit tastbaren, histologisch jedoch negativen axillären Lymphknoten eine höhere Überlebenschance aufwiesen als solche, die zu der Gruppe mit palpablen Lymphknoten gerechnet werden konnten (7).

Postoperativ war bei einer Gruppe von Patientinnen, bei denen eine einfache Mastektomie vorgenommen worden war, nach Entfernung des Tumors ein Rückgang der Größe der Lymphknoten zu beobachten; dies kann als Rückbildung der hyperplastischen Vorgänge gewertet

werden, da das lymphatische Gewebe in seiner Barrierefunktion nicht mehr beansprucht wurde (33).

Komplizierend auf die lymphogene Ausbreitung eines Mammakarzinoms wirkt sich allerdings die Tatsache aus, daß infolge eines pathologisch veränderten Lymphkreislaufes die Ausbreitungswege von der normalen Lymphdrainage abweichen können und in progredienten Fällen zu sehr unterschiedlichen Metastasierungen führen (75).

III. Symptomatik

Die Symptome des Mammakarzinoms sind sehr unterschiedlich. An erster Stelle wird von den Patientinnen ein tastbarer Knoten in der Brust angegeben (53, p 466, 59); dabei wurden in 2/3 der Fälle überhaupt keine Schmerzen wahrgenommen.

Die Mehrzahl der Mammakarzinome wird von den Patientinnen selbst zufällig beim Abtasten der Brust festgestellt. Diese Tumoren haben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zu fast 90 % bereits das prognostisch günstige lokalisierte Stadium überschritten und weisen Metastasen in den regionalen Lymphknoten auf (58).

An zweiter Stelle der Symptome steht der sog. "Spontanschmerz" (53, p 466, 59); dieser kann sich als Dauerschmerz oder als intermittierend auftretender stechender Schmerz manifestieren (23). HAAGENSEN hält dieses Symptom jedoch nicht für ausschlaggebend, da einesteils die statistischen Angaben über den Stellenwert des Spontanschmerzes sehr divergieren und andernteils eine Schmerzempfindung auch durch suggestive Befragung von manchen Patientinnen überbetont werden kann.

Die Einziehung der Brustwarze oder der Haut über dem Tumor ist ein weiteres Symptom, das aber nur bei ca. 7 % der Fälle in Erscheinung tritt (59).

Kommt es im Verlauf eines Mammakarzinoms zu einer Rötung der Haut über dem Tumor oder sogar über einer ganzen Brusthälfte (intracutane Ausbreitung), so bedeutet dies in fast allen Fällen eine sehr schlechte Prognose. HAAGENSEN berichtet von 19 solchen Patientinnen, von denen allein 13 als inoperabel eingestuft werden mußten, während die restlichen sechs nur kurze Zeit überlebten (53, p 468).

In ca. 3 % der Fälle (56, 59) deutet der wässrige, seröse oder blutige Ausfluß aus der Mamille auf die Erkrankung hin. Die Flüssigkeitsabsonderung aus der Mamille bedeutet jedoch nur in ca. 10 %, daß ein Malignom vorliegt (53, p 469).

Von Bedeutung ist ferner, ob der Tumor gegen die Haut verschieblich oder mit ihr verwachsen ist. In diesem Fall befindet sich der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen Stadium seines invasiven Wachstums, im ersten Fall kommt differentialdiagnostisch auch eine Zyste in Betracht.

Wie schon in den vorhergehenden Abschnitten angedeutet, ist es für eine Patientin mit Mammakarzinom von entscheidender Bedeutung, wieviel Zeit vom Auftreten eines ersten Symptoms bis zur Diagnose und schließlich bis zur Therapie verstreicht. Oft sind hier die Angaben der Patientinnen unzuverlässig; auch heute noch kommen Patientinnen mit einem exulzerierten Mammakarzinom zur Behandlung (102). Diese Verzögerung scheint dabei nicht von der Intelligenz der betreffenden Patientin abzuhängen.

Die Verteilung der Tumorgrößen zeigt ein Maximum zwischen einem Durchmesser von 1 bis 4 cm (59); dabei ist von Bedeutung, daß das Mammakarzinom schon in ganz frühem, klinisch noch nicht erkennbaren Stadium in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen zu Fernmetastasen führen kann (81). Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung steigt bei einer Tumorgröße von 4 cm exponentiell auf 65 % an. Dies weist auf die Bedeutung einer verbesserten Diagnostik mit empfindlicheren Untersuchungsmethoden hin.

IV. Diagnostik

Nach Mitteilungen der WHO sowie nach neueren Statistiken (74, 75, 86) hat das Mammarkarzinom mit seiner Morbiditätsrate das bisher führende Cervix-Karzinom der Frau abgelöst.

Trotz intensiver Aufklärung der Bevölkerung ist der Anteil der durch regelmäßige Selbstuntersuchung entdeckten Frühkarzinome nur um 4 % gestiegen (58, 69). Daher sollte bei jeder allgemeinen Untersuchung einer Patientin im krebisgefährdeten Alter, d.h. ab dem 35. Lebensjahr, eine eingehende Untersuchung der Brust und der Axilla vorgenommen werden.

Inspektion und Palpation

An erster Stelle der Diagnostik steht die Anamneseerhebung zur Klärung eventueller Risikofaktoren (z.B. erbliche Belastung), gefolgt von Inspektion und Palpation (53, p 479, 83).

Die Inspektion beschränkt sich auf die Feststellung von Retraktionsphänomenen, die Einziehung der Mamille, sowie spontane und provozierte Einziehungen der Haut über dem Tumor (Plateau-Test nach JACKSON und SERERANCE) (77). Dabei wird der Bereich über dem Tumor vorsichtig angehoben, wobei sich die Haut über dem Tumor deutlich einzieht, während die umliegenden Hautpartien durch den Druck, den die Hände des Untersuchers ausüben, angehoben werden (53, p 117).

Ferner sind beide Brüste in Form und Aussehen zu vergleichen. Auffallende Phänomene, wie Apfelsinenhaut, Rötungen und Ulcerationen werfen selten diagnostische Probleme auf.

Die Palpation der Brust beginnt mit der Prüfung der supraclaviculären und axillären Region; beim Abtasten der letzteren sollte der Arm der Patientin abgestützt werden, damit eine völlige Entspannung der Brustmuskulatur erreicht wird.

Die eigentliche Palpation der Brust kann nun erfolgen, nach HAAGENSEN (53, p 108) am besten an der liegenden Patientin. Dabei wird das ganze Ausmaß der Brust systematisch mit einer Hand abgetastet.

Das normale Brustgewebe zeigt bei der Palpation einen feinen, knötchenartigen, aber weichen Tastbefund. Solide Knoten oder derbe Verdichtungen müssen durch andere diagnostische Verfahren im Anschluß abgeklärt werden.

Sekretabstrich

Bei jeder sezernierenden Mamma muß ein Sekretabstrich für eine zytologische Untersuchung angefertigt werden, da die Sekretfarbe keine Hinweise auf die zugrundeliegende Ursache gibt: farblose und wässrige Sekrete können bei Karzinomen (53, p 487, 64), blutige Sekrete bei einer unkomplizierten Mastopathie vorkommen, wenn auch normalerweise das Gegenteil der Fall ist.

Mammographie

Bei der Mammographie wird die Weichstrahltechnik angewendet, die es ermöglicht, geringe Dichtedifferenzen der Gewebestrukturen diagnostisch auszuwerten (64). Bösartige Tumoren sind durch vermehrte Strahlendichte, stechapfelförmige Gestalt mit strahlenförmigen Ausläufern oder maulbeerartige Form mit unscharfen Randkonturen, Mikroverkalkungen in typischer, meist punktförmiger Art sowie einer deutlichen Größendifferenz zwischen Röntgen- und Tastbefund charakterisiert (77).

Die Mammographie erlaubt es, Tumoren bis zu einer Größe von 5 mm Durchmesser nachzuweisen (48). Damit sind ca. 90 % aller Mammakarzinome zu erkennen (58, 77, 109). Eine wesentliche diagnostische Verbesserung brachte die Mammographie auch bei der Entdeckung okkultter Mammakarzinome (104). Als solche werden durch Metastasen auffallende Karzinome bezeichnet, deren Primärtumor mit

konventionellen klinischen Methoden nicht diagnostiziert werden kann (58); von diesen sind in der Literatur mehr als 700 beschrieben worden (79). Da die erforderliche Dosis für eine Mamographie bei 3 bis 5 R liegt, kann einmal jährlich eine solche Strahlenbelastung bei einer Patientin durchaus vertreten werden (64).

Thermographie

Der thermographische Nachweis eines Mammakarzinoms beruht auf der Tatsache, daß ein maligner Tumor durch im einzelnen noch unbekannte Stoffwechselvorgänge und eine besondere Durchblutungssituation eine lokal erhöhte Temperatur aufweist (96). Durch Thermo-Elemente werden die Temperaturunterschiede über dem Brustgewebe gemessen, wobei Unterschiede von $1,5^{\circ}\text{C}$ bis 2°C als relevant angesehen werden. GERSHON-COHEN ermittelte in einer Studie an 700 Patientinnen zwar eine Treffsicherheit von 94 % (48); da das Verfahren jedoch sehr kostspielig ist und zudem in anderen Studien erheblich schlechtere Ergebnisse vorgewiesen wurden (29), ist der diagnostische Wert nicht überzeugend (53, p 140).

Plattenthermographie

Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung obiger Methode, wobei als "thermolabile Elemente" bestimmte Cholesterinester eine reversible Farbänderung hervorrufen (64), die mit handelsüblichen Fotoapparaten festgehalten wird. Die Diagnose erfolgt durch Beurteilung der Gefäßverläufe, wobei bestimmte Gefäßanordnungen als verdächtig angesehen werden können oder den Hinweis auf eine sicher maligne Entartung geben. Die mit der Plattenthermographie erhaltenen Ergebnisse erreichen dennoch nicht die röntgenologische Treffsicherheit (96).

Xeroradiographie

Die Xeroradiographie ist ein elektrophotographisches Röntgenverfahren, bei dem eine Selenplatte als Bildträger benützt wird. Die für ein xeroradiographisches Bild erforderliche Strahlendosis ist ca. 60 % geringer als die für die Film-Mammographie benötigte (53, p 140). Ergebnisse sind abzuwarten, da das Verfahren sich noch in Erprobung an größeren Kollektiven befindet.

Galaktographie

Die Galaktographie, d.h. die röntgenologische Darstellung der Milchgänge ist eine wertvolle Ergänzung zur Mammographie. Sie ist bei allen Patientinnen mit einer pathologischen Mamillensekretion zur Befundabklärung indiziert.

Durch präoperative Injektion von Patentblau in den sezernierenden Milchgang kann mit dieser Methode eine gezielte chirurgische Extirpation von mammographisch nicht darstellbaren Milchgangkarzinomen erfolgen (64).

Feinnadelpunktion

Die Aufgabe der Punktion ist es, differentialdiagnostisch eine Unterscheidung zwischen z.B. Zyste, Lipom und solidem Knoten zu ermöglichen. Sie sollte bei allen palpablen Befunden an der Mama am Ende der Untersuchungen stehen. Bei der Aspiration von Flüssigkeit ist dabei sofort die Frage entschieden, ob eine Zyste oder ein solider Tumor vorliegt (13). Die Treffsicherheit hängt entscheidend von der Geschicklichkeit und der Erfahrung der Ausführenden ab; sie beträgt ca. 75 bis 85 % (13).

Biopsie

Die Biopsie der internen Brustlymphbahnen bzw. die "apex of axilla biopsy" (52) wird von HAAGENSEN nur bei Patientinnen in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium empfohlen, um zu klären, ob die Patientin auf Grund umfassender Metastasierung der Lymphknoten noch operabel ist (53, p 636). HAAGENSEN rechnet dazu Patientinnen mit medial oder zentral gelegenen, mehr als 3 cm messenden Tumoren sowie solche mit Tumoren im lateralen Brustsektor, die größer als 5 cm sind (52).

Bei der diagnostischen Abklärung eines Mammakarzinoms darf sich der Untersucher nicht auf eine Methode allein verlassen. Jedes Verfahren ist mit einer mehr oder weniger großen Fehlerquote belastet. Nach dem heutigen Wissensstand ist die Methode der Wahl zu einer abgesicherten Befunderhebung nach wie vor die Kombination verschiedener Untersuchungstechniken. Palpation, Mammographie und Punktion dürfen für die nähere Zukunft wohl noch die optimale Kombinationsform bleiben.

Sprechen klinischer Befund, Mammographie-Ergebnis und die Punktionszytologie (sog. Tripeldiagnostik) eindeutig für einen malignen Befund, ist keine Tumor-Probeexcision vor der Ablatio mammae mehr erforderlich.

V. Chirurgie

Im folgenden Kapitel sollen die verschiedenen chirurgischen Möglichkeiten zur Therapie des Mammakarzinoms kurz erläutert werden.

Radikale Mastektomie

Unter der radikalen Mastektomie nach HALSTED versteht man die Amputation der Mamma einschließlich der Entfernung beider Mm. pectorales und Ausräumung der axillären und infraklavikulären Lymphknoten zusammen mit dem Fettgewebe. Die Nervi Thoracicus longus, Thoraco-dorsalis und Subscapularis werden dabei geschont (52, p 676, 97).

Diese von HALSTED und MEYER 1894 beschriebene Operationsmethode ist wohl die am häufigsten praktizierte. Für das Stadium I nach Steinthal werden bei dieser Methode ohne Nachbestrahlung Fünf-Jahres-Überlebensraten von 70-80 %, für das Stadium II noch 50-60 % und schließlich für das Stadium III unter 30 % angegeben (20, 49, 74); die Lokalrezidivraten der radikalen Mastektomie schwanken zwischen 6,6 und 15 % (60).

Erweiterte radikale Mastektomie

Ab 1948 praktizierte MARGOTTINI eine Methode (97), die neben der klassischen radikalen Mastektomie nach HALSTED die Ausräumung der parasternalen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna einschloß (18, 97, 117). Im Vergleich zur klassischen Methode nach HALSTED erhöhten sich nach den Ergebnissen von CACERES die Fünf-Jahres-Überlebensraten um ca. 5 %; die Zehn-Jahres-Raten lagen nur um 1 % über den HALSTED-Vergleichswerten (18, 117) oder sie deckten sich mit ihnen (52).

Nach den Ergebnissen von CACERES liegt die Morbidität im Vergleich zur radikalen Mastektomie höher; die Mortalität insgesamt

ergibt mit weniger als 1 % denselben Wert wie die klassische radikale Mastektomie (18).

Superradikale Mastektomie

Das operative Vorgehen bei der superradikalen Methode umfaßt neben dem Operationsumfang der klassischen Methode nach Sternum-Längsspaltung die supraklavikuläre zervikale Ausräumung sowie die partielle oder totale Thymektomie (97, 108).

Diese von WAAGENSTEEN angegebene Operationsmethode ist durch eine sehr hohe Operationsmortalität belastet; sie beträgt bei dieser superradikalen Mastektomie 12,5 % (97). Im Gegensatz dazu weist die klassische Methode nach HALSTED eine Operationssterblichkeit von nur 0,6-1,8 % auf (61).

Modifizierte radikale Mastektomie

Die modifizierte radikale Mastektomie wurde 1948 von PATEY und DYSON angegeben (108). Bei dieser Operationsmethode wird der M. pect. major bei gleichzeitiger Entfernung des M. pect. minor und der axillären Lymphknoten geschont (87), da nachgewiesen werden konnte, daß die tiefe Pectoralisfascie fast keine Lymphgefäße besitzt und damit keine wesentliche Ausbreitungsebene für Tumoremboli darstellen kann.

Einen weiteren Schritt vollzieht MCWHIRTER, der auch den M. pect. minor schont (90). Durch Erhaltung der Schultergürtelkonturen läßt sich ein besseres kosmetisches Ergebnis erzielen und die Funktionstüchtigkeit des Armes bleibt vollständig erhalten; Ausmaß und Häufigkeit des postoperativen Armlymphödems werden durch Erhaltung des axillären Fett- und Bindegewebes um den Gefäßnervenstrang entscheidend reduziert (108).

MADDEN berichtet in einer Studie an 75 Patientinnen von einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 57,3 %; die Zehn-Jahres-Überle-

bensrate wird mit 40,5 % für diese Operationsmethode (89) angegeben.

Die modifizierte radikale Mastektomie nach MADDEN hat sich seit 1967 an der Chirurgischen Universitätsklinik München zur Standard-Methode entwickelt und gewinnt auch andernorts zunehmend an Bedeutung.

Einfache Mastektomie

Die Ablatio simplex ist ein bis heute sehr umstrittenes Vorgehen. MCWHIRTER und CRILE halten diese Methode wegen der verringerten Gefahr der Tumorzell dissemination - in Kombination mit postoperativer Radiotherapie - der klassischen radikalen Methode für überlegen (24, 25, 97).

FORREST et al. halten die Ablatio simplex bei Patienten mit intakten Lymphknoten ebenfalls für ausreichend (45). HAAGENSEN dagegen hält die einfache Mastektomie wegen ihrer im Vergleich zur Mastektomie nach HALSTED erheblich höheren Lokalrezidivquote gegenüber dieser für unterlegen (53, p 726).

Lokale Tumorexcision

Die lokale Tumorexcision umfaßt die Umschneidung des Tumors tief im gesunden Gewebe (65). Sie kann entweder bei klinisch inoperablen Fällen als palliative Maßnahme (60) oder bei Frühstadien ohne axilläre Lymphknotenbeteiligung in bestimmten Fällen angewendet werden (101). Für den zweiten Fall gibt CRILE eine Lokalrezidivrate von 8,3 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65 % an. Die Beobachtung erstreckte sich jedoch nur auf 12 Fälle (26). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren erzielt (55).

HAAGENSEN bezeichnet diese Methode - wie sie auch vor über 100 Jahren bereits von J. PAGET praktiziert wurde - als gänzlich unannehmbar, da Gefahr besteht, daß andere nicht tastbare Foci dabei übersehen werden (53, p 725).

Bis heute konnten durch keines der oben erwähnten Verfahren Ergebnisse erreicht werden, die eine Methode als die Überlegene herausstellen würden. Die Frage, ob Fünf-Jahres- oder Zehn-Jahres-Überlebensraten, die CHANDLER-SMITH (20) als Bewertungsgrundlage überhaupt anzweifelt, oder ob die Rezidivfreiheit, die nach FISHER (37) und KAMMER (74) als Bewertungskriterium anzusehen sind, ausschlaggebend für die Bevorzugung einer bestimmten Methode sein sollen, steht auch heute noch zur Diskussion (60).

Ferner lassen sich exakte Vergleiche auch solange nicht anstellen, als noch nach verschiedenen Klassifizierungen eingeteilt wird, da sich hierbei Überschneidungen ergeben können.

Bis eine Therapie verfügbar ist, die es ermöglicht, einen Primärtumor und seine Metastasen völlig zu vernichten, wird immer die chirurgische Entfernung des Tumors die Basis der Behandlung sein. Wie ausgedehnt die Operation sein soll, bleibt allerdings nach wie vor umstritten.

Unklar ist bis heute auch die Frage, welche postoperative Therapie am besten dazu geeignet ist, das Auftreten eines Lokalrezidivs weitestgehend zu unterdrücken.

VI. Postoperative Behandlung

Postoperative Radiotherapie

Es ist bekannt, daß nicht allein die Größe des Primärtumors, sondern auch andere Faktoren, wie sein Malignitätsgrad (38) - die Tumorverdoppelungszeiten liegen beim Mammakarzinom zwischen 23 und 209 Tagen (111) -, die Tumorage (44), der Immunitätszustand des Körpers (39, 93, 105), Hormonstatus und die Altersgruppierung der Patientinnen (76, 116) bei der Prognose eine entscheidende Rolle spielen können. Deshalb herrscht in der Frage, ob postoperativ eine Radiotherapie angezeigt ist, ob sie überhaupt eine spürbare Verbesserung des Zustandes zu erreichen vermag und in welchen Fällen sie indiziert ist, heute noch große Uneinigkeit (72).

Durch Einführung der Hochvolttherapie mit dem Telecobaltgerät und dem Betatron wurde auf dem Gebiet der Strahlentherapie ein wesentlicher Fortschritt erzielt. Auf Grund der Erfahrungen mit Röntgenstrahlen, Kobalt-60-Gammastrahlen, schnellen Elektronen und hochenergetischer Röntgenbestrahlung kann heute ein Tumor mit höherer Wahrscheinlichkeit vernichtet werden, als dies vor etwa 20 Jahren möglich war (120).

So erreichte z.B. GUTTMANN mit hochdosierter strahlentherapeutischer Behandlung bei Patientinnen, die nach HAAGENSEN's Columbia Classification als inoperabel eingestuft werden mußten, eine Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überlebensrate von jeweils 60 bzw. 30 %. Es wird jedoch eingeschränkt, daß die Radiotherapie nur dann zu befriedigenden Ergebnissen führt, wenn die Dosis hoch genug gewählt wird (111).

Die Bestrahlung wird beim Mammakarzinom unter drei Aspekten angewendet:

1. als primäre, allgemein angewandte Behandlung, um eine Remission zu erreichen.
2. als Sekundär-Therapie zur Ergänzung chirurgischer Maßnahmen und

3. als eine Methode der palliativen Therapie (53, p 735).

Die postoperative Bestrahlung bei Mamma-Ca erstreckt sich nach der derzeitigen Bestrahlungstechnik auf das Gebiet der oberen Achselhöhle, die supraclaviculäre Region und den inneren Brustlymphstrang (41). Eine derartige Therapie sollte, abhängig vom Operationsergebnis und sofern es der Allgemeinzustand einer Patientin zuläßt, nach Ansicht der Befürworter dieses Verfahrens sobald als möglich postoperativ begonnen werden (67). Entscheidend für den Erfolg der Behandlung ist dabei die in den Tumorzellen absorbierte Strahlendosis (111).

Untersuchungen haben ergeben, daß Tumorzellen in lymphatischem Gewebe strahlungsempfindlicher sind als die Zellen des Primärtumors, da gewöhnlich die Lymphknoten kleinere und somit besser durchdringbare Dimensionen haben (44, 111). Die Größenunterschiede zwischen Primärtumor und Lymphknotenmetastasen nehmen mit dem Abstand der Knoten vom Primärtumor zu. Daher sollten die Bestrahlungsdosen entsprechend dem Ausmaß der Tumorzellverbreitung variiert und der Lage des Bestrahlungsfeldes angepaßt werden (44).

Die Herddosis für ein nicht operiertes Mammakarzinom wird mit mindestens 6.000 R angegeben (120), während bei der Bestrahlung der Brustwand eine Dosis von 4.500 R ausreicht, um in einer Tiefe von ca. 3 cm - das entspricht etwa der Lage der internen Brustlymphbahnen - noch zur Wirkung kommen (44, 111).

Zur Schonung der Lunge wird geraten, die Brustwand mit schnellen Elektronen und die Lymphstationen mit Telekobalt zu bestrahlen (111).

Zu den Ergebnissen der postoperativen strahlentherapeutischen Behandlung wird in einem späteren Kapitel berichtet.

Postoperative Hormon- und Chemotherapie

Aus einer Vielzahl von zytostatisch wirkenden Substanzen haben sich nur einige wenige Arzneistoffe als klinisch geeignet erwiesen. Diese lassen sich in sechs Gruppen einteilen als:

1. alkylierende Stoffe (z.B. Cyclophosphamid, Triäthylentio-phosphoramid)
 2. Antimetaboliten (z.B. Methotrexat, 5-Fluoruracil)
 3. Alkaloide (z.B. Vinblastin)
 4. Glucoside (z.B. Podophyllinderivate)
 5. Antibiotika (z.B. Actinomycin D, Bleomycin)
 6. Hormone (z.B. Östrogene, Progesterone, Androgene, Kortikosteroide)
- (57, 115).

Die endokrine Therapie sollte - vor allem wegen ihrer besser kontrollierbaren Nebenwirkungen - unter bestimmten Voraussetzungen zuerst in der Therapie eingesetzt werden; erst bei einer weiteren Progression scheint es zweckmäßig, sie durch eine kombinierte zytostatische Therapie abzulösen (84). Hinsichtlich der Hormontherapie gilt die Einschränkung, daß ein großer Teil der Mammarkarzinome - es handelt sich um ca. 45-65 % (72, 91) - auf hormonelle Maßnahmen nicht ansprechen (12).

Als ein praktikables Verfahren zur Prüfung der Wirksamkeit einer hormonellen Therapie erwies sich die von JENSEN entwickelte Methode zur quantitativen Bestimmung von Östrogenrezeptoren (71). Ausgehend von der Tatsache, daß hormonell beeinflussbare Mammarkarzinome sog. Östrogenrezeptoren besitzen, werden diese durch Reaktion mit Tritium-markiertem Östradiol nachgewiesen (70, 71). Bei negativem Befund kann dadurch einer Patientin die Belastung einer ablativen hormonellen Therapie in Form der Ovariectomie und/oder der Adrenalektomie erspart bleiben.

MAASS berichtet von einer Studie an insgesamt 197 Fällen (89), daß 71 von 87 Patientinnen mit nachgewiesenen Östrogenrezeptoren auf eine endokrine Therapie angesprochen haben, während in der Kontrollgruppe nur 7 der 110 Patientinnen mit negativen Östrogenrezeptoren durch endokrine Behandlung zu einer Remission gelangten. Diese Zahlen sind ein Beweis für die Zuverlässigkeit der von JENSEN entwickelten Methode.

Es ist deshalb auch berechtigt, prophylaktische hormon-ablative Verfahren abzulehnen, zumal dadurch keine besseren Ergebnisse erzielt wurden (49).

Für eine hormonelle Behandlung nach Versagen der chirurgischen und radiotherapeutischen Behandlung kann heute folgendes Schema als geeignet angesehen werden:

1. Bei Frauen vor, in oder bis zu fünf Jahren nach der Menopause wird die Ovariectomie durchgeführt.
2. Frauen, die sich in der späten Postmenopause befinden, werden zunächst mit Androgenen und anschließend mit Östrogenen behandelt.
3. Adrenalectomie und Hypophysectomie sollen erst bei erneuter Progression Anwendung finden (9, 12, 47, 99).

Die Chemotherapie mit Zytostatika ist, ebenso wie die Hormontherapie, den disseminierten Stadien vorbehalten (47). Untersuchungen von FISHER et al. mit Thiotepa bzw. 5-Fluoracil im Doppelblindversuch ergaben keine therapeutischen Vorteile bei alleiniger Verabreichung dieser Präparate (41, 42). Deshalb wird heute der kombinierten Chemotherapie der Vorzug gegeben (115). Diese gewinnt vor allem durch die vorherige "in vitro Zytostatika-Sensibilitätsbestimmung" nach VOLM an Bedeutung (110). Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, daß Einzelsuspensionen von Tumoren mit bestimmter Zellzahl - nach Vorinkubation mit Zytostatika - auf ihr Einbauvermögen von ^3H -Thymidin bzw. ^3H -Uridin getestet werden. Der Grad der Einbauhemmung dieser Nucleinsäurebestandteile in-vitro wird als Parameter für die Sensibilität der Tumoren in-vivo angesehen (110).

Diese Sensibilitätsbestimmung hat den großen Vorteil, daß in kürzester Zeit die optimale Kombination von Zytostatika zur Wirkung gebracht werden kann, ohne die manchmal langen Wartezeiten bis zum Vorliegen eines klinisch faßbaren Ergebnisses in Kauf nehmen zu müssen.

Die Wirkung einer kombinierten zytostatischen Therapie wurde von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung untersucht. Dabei kamen Zweierkombinationen mit Chlorambucil/Cyclophosphamid und Methotrexat, Dreierkombinationen mit Oncovin/Prednison und Cyclophosphamid + Methotrexat und eine

Fünferkombination mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluouracil, Oncovin und Prednison zur Testung. Die Ergebnisse wurden von OBRECHT zusammengefaßt: Die Fünferkombination erzielte mit 72 % Remissionsrate das beste Ergebnis vor den Dreierkombinationen mit 60 %. Die Zweierkombinationen hatten mit 50 % die niedrigste Remissionsrate.

Das therapeutische Vorgehen in Abhängigkeit vom Alter der Patientin wird zum Abschluß in den beiden folgenden Übersichten gezeigt (47):

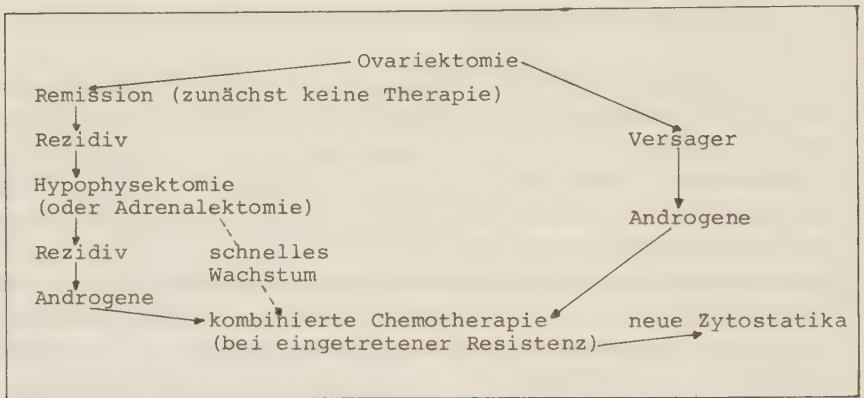


Abb. 5 Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms vor oder bis zu 5 Jahren nach der Menopause

Für Patientinnen, die zur Zeit des Behandlungsbeginns mehr als 5 Jahre in der Menopause waren, wird folgendes Schema empfohlen:

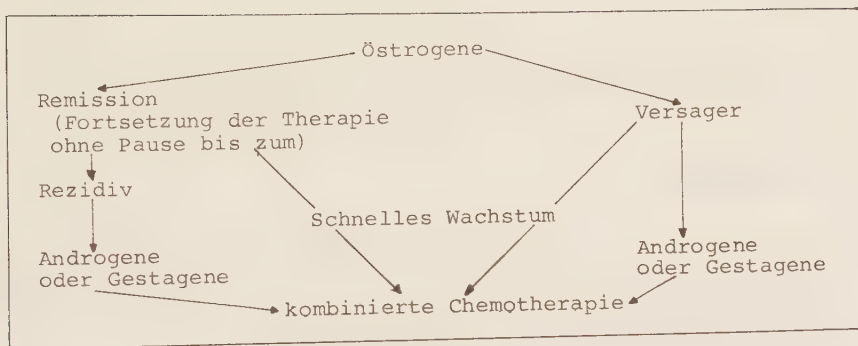


Abb. 6 Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mehr als 5 Jahre nach Menopause

C Eigene Untersuchungen

I. Krankengut

Vom 1. 1. 66 bis zum 31. 12. 72 wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik in München 417 Patientinnen wegen eines Mammakarzinoms operiert. An 150 Patientinnen wurde der Eingriff als modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt.

Von diesen 150 Patientinnen mußten 20 als nicht erfaßbar gezählt werden. Dies sind Frauen, deren derzeitiger Aufenthaltsort trotz intensiver Nachforschungen bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern nicht ermittelt werden konnte, da irgendwann eine ordnungsgemäße Abmeldung versäumt wurde. Damit reduziert sich die Zahl der in dieser Arbeit erfaßten Fälle auf 130.

Bis zum Ende der Nachuntersuchungen im Juli 1974 waren 40 Patientinnen verstorben. Von diesen waren nachweislich 65 % (26) an den Folgen ihrer Erkrankung verstorben. Bei den übrigen 14 Verstorbenen ließen die eingeholten Auskünfte keine sichere Aussage über die Todesursache zu. Teilweise konnten die zuletzt behandelnden Hausärzte nicht ermittelt werden. Teils jedoch wurde uns mitgeteilt, daß als Todesursache ursächlich das Mammakarzinom ausgeschlossen werden konnte, so daß diese Patientinnen ebenfalls ausgeklammert wurden.

Zur Auswertung kamen damit sämtliche von uns nachuntersuchten Patientinnen sowie alle die Fälle, für deren Tod ursächlich das in dieser Arbeit behandelte Karzinom auslösend war.

Folgende Aufstellung gibt über diese Verhältnisse Aufschluß:

insgesamt erfaßt:	150 Patientinnen
unbekannt verzogen:	20 "
Todesursache nicht klärbar:	14 "
insgesamt ausgewertet:	116 "
	=====

Neben den Ergebnissen der Nachuntersuchungen wurden sowohl die klinischen Daten und Befunde vor Beginn der Behandlung als auch die postoperativen Befunde ausgewertet.

Klassifizierung nach dem TNM-System

Die Einteilung in Stadien erfolgte nach dem TNM-System (28) auf Grund klinischer Befunde. Das TNM-System ist an der Chirurgischen Universitätsklinik München eingeführt, da es auf Grund der exakten Aufgliederung eine genaue Bewertungsgrundlage bietet.

Dabei werden dem Stadium I alle Fälle mit nachfolgenden Befunden zugeordnet:

- a) Der Primärtumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger (T_1);
- b) der Primärtumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, aber unter 5 cm (T_2);
- c) keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten (N_0);
- d) keine Fernmetastasen nachweisbar (M_0).

Dem Stadium II werden Fälle mit folgenden Befunden zugeteilt:

- a) Tastbare, bewegliche, homolaterale, axilläre Lymphknoten (N_1);
- b) Primärtumoren in der Größenordnung von T_1 und T_2 ;
- c) keine Fernmetastasen nachweisbar (M_0).

In das Stadium III werden Fälle mit folgenden Befunden eingeordnet:

- a) Der Primärtumor mißt in seiner Ausdehnung mehr als 5 cm (T_3);
- b) Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haus (T_4);
- c) Tumor jeglicher Größe und homolaterale, axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind (N_2);
- d) Tumor jeglicher Größe und homolaterale supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten oder ein bestehendes Armödem (N_3);

e) keine Fernmetastasen nachweisbar (M_0).

Dem Stadium IV schließlich werden alle Fälle mit nachweisbaren Fernmetastasen (M_1) zugeordnet, unabhängig von der Größe des Primärtumors und unabhängig vom lokalen oder regionalen Lymphknotenbefund.

Beobachtungszeitraum

Da eine kontinuierliche postoperative Überwachung der Patientinnen nicht stattfinden konnte, läßt sich ein Fünf-Jahres-Ergebnis nicht vorlegen. Dieser Parameter wurde daher durch die mittlere Beobachtungszeit und die Rezidivquoten bei den lebenden Patientinnen ersetzt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug bei den 116 von uns nachuntersuchten Patientinnen 3,5 Jahre.

II. Präoperative und intraoperative Diagnostik

Diagnostik

Wie schon in den vorausgegangenen Kapiteln erwähnt, zeigte sich auch bei unserer Untersuchung, daß sich die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen auf Grund eigener Beobachtungen in ärztliche Behandlung begeben hatte.

Bei 83 % (96) der Fälle wurde die Diagnostik durch die Patientin eingeleitet, 8 % (9) wurden durch den Hausarzt einer Therapie zugeführt; von den übrigen wurden 7 % (7) bei klinischen Routineuntersuchungen und 2 % (3) bei Vorsorgeuntersuchungen aufgedeckt. Abb. 7 gibt eine graphische Darstellung dieser Verhältnisse.

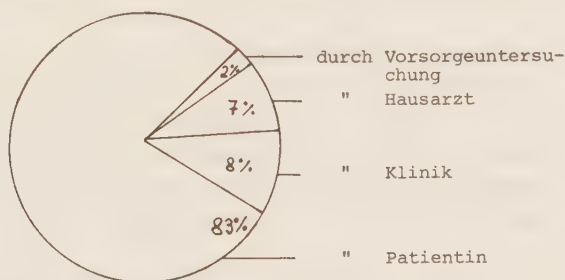


Abb. 7 Einleitung der Diagnostik

Altersverteilung

Bis zum 35. Lebensjahr einschließlich kamen nur sehr wenige Patientinnen mit einem Mammakarzinom zur Behandlung (siehe Abb. 8). Die Altersverteilung zeigt ab dem 36. Lebensjahr einen deutlichen Anstieg, zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ein Plateau und erst dann den zu erwartenden Abfall.

Das mittlere Behandlungsalter des hier erfaßten Krankengutes lag bei $59,9 \pm 11,9$ Jahren. Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, die zwischen etwa 50 und 60 Jahren schwanken (18, 89).

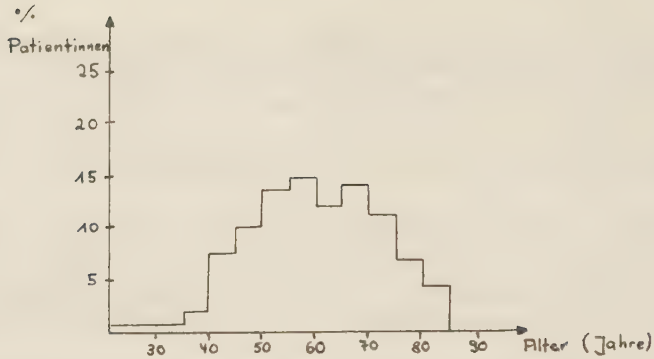


Abb. 8 Altersverteilung der Patientinnen zur Zeit der Operation

Anamnesedauer

Die Dauer der Anamnese betrug bei 39 % (45) unseres Krankengutes 1/2 bis 1 Monat; bei 10 % (11) waren es zwei Monate und bei 12 % (14) drei Monate. Danach erfolgt ein deutliches Absinken. In einem Fall wurde der Behandlungsbeginn durch den Hausarzt um 5 Monate verzögert. Die mittlere Anamnesedauer betrug bei insgesamt 116 Patientinnen 5,3 Monate.

Die Therapie wurde bei 15 % (17) der Fälle vor, bei 6 % (7) während und bei den restlichen 79 % (92) nach der Menopause eingeleitet.

Tumorlokalisation

Der Primärtumor lag bei 2/3 des hier untersuchten Krankengutes in der linken und beim restlichen Drittel in der rechten Brust.

erfaßtes Krankengut		
linke Brust	67 %	(77)
rechte Brust	33 %	(39)
(n = 116)		

Tab. 1 Seitenverteilung der Primärtumoren

Hinsichtlich der Tumorlokalisation innerhalb einer Brust konnte folgendes festgestellt werden: der obere, äußere Quadrant war mit 58 % (67) des Krankengutes am häufigsten Sitz eines Primärtumors, gefolgt von der zentralen Lokalisation in 18 % (21) der Fälle, dem unteren äußeren in 12 % (13), dem oberen inneren Quadranten in 9 % (11) und dem unteren inneren in 3 % (4) der Fälle, wie die folgende Abbildung 9 zeigt:

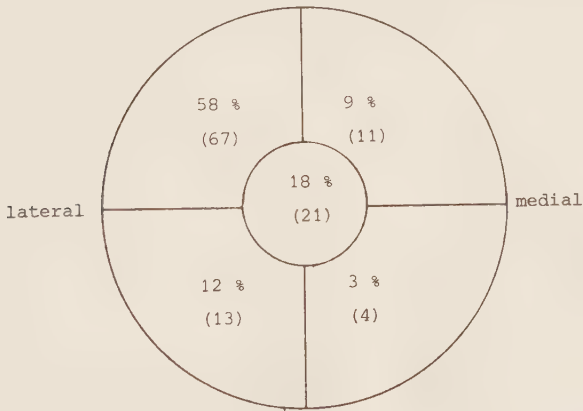


Abb. 9 Lokalisation von 116 Mammatumoren

Abhängigkeit der axillären Lymphknoteninfiltration von der Tumorumlage

Entsprechend dem Verlauf der Lymphbahnen ist zu erwarten, daß bei einer lateralen Lage des Primärtumors die axillären Lymphbahnen in verstärktem Maße infiltriert sind. Dies bestätigte sich auch bei dem hier untersuchten Krankengut.

Bei insgesamt 116 Patientinnen war histologisch in 51 % (59) der Fälle eine Infiltration der axillären Lymphknoten festgestellt worden, während diese bei den restlichen 49 % (57) frei waren.

Im einzelnen konnte bei den hier nachuntersuchten 116 Patientinnen festgestellt werden, daß von insgesamt 80, deren Primärtumor im oberen bzw. im unteren äußeren Quadranten gefunden wurde, bei 53 % dieser Patientinnen eine Infiltration der axillären Lymphknoten stattgefunden hatte; Patientinnen, deren Primärtumor in zentraler Lage festgestellt wurde, wiesen dagegen nur in 42 % eine Lymphknoteninfiltration auf. Bei medialer Primärtumorumlage waren die benachbarten Lymphknotenstationen nur bei 29 % von insgesamt 15 Patientinnen infiltriert.



Abb. 10 Lymphknotenbeteiligung in Abhängigkeit der Primärtumorumlokalisation

Primärtumorgrößen

Die bei der klinischen Untersuchung festgestellten Tumorgrößen sind bekanntlich wegen der teilweisen Einbeziehung von umgebendem Bindegewebe etwas größer als die Ergebnisse, die am Operationspräparat bzw. durch die Mammographie festgestellt werden.

Bei 116 Patientinnen verteilten sich die Primärtumorgrößen wie folgt: 7 % (8) waren nicht größer als 2 cm, die überwiegende Mehrzahl von 83 % (96) lag in der Größenordnung zwischen 2 und 5 cm; in der Größe zwischen 5 und 10 cm wurden 9 % (11) der Tu-

moren festgestellt und ein letzter maß mehr als 10 cm. Abb. 11 vermittelt einen Überblick über die Größenverhältnisse. Die anteilige Lymphknoteninfiltration in Abhängigkeit zur Tumorgroße ist in dieser Tabelle schraffiert eingetragen. Wie zu erwarten war, waren mit zunehmender Tumorgroße die benachbarten Lymphknotenstränge in steigendem Maße infiltriert. Waren bei Tumoren bis zu 2 cm Durchmesser die axillären Lymphknoten nur in 20 % infiltriert, so stieg dieser Wert bei Größen von 2-5 cm auf 50 % an. In der Kategorie von 5-10 cm wurde eine axilläre Lymphknotenbeteiligung zwar nur in 42 % der Fälle festgestellt, doch ist der Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Lymphknoteninfiltration offensichtlich.

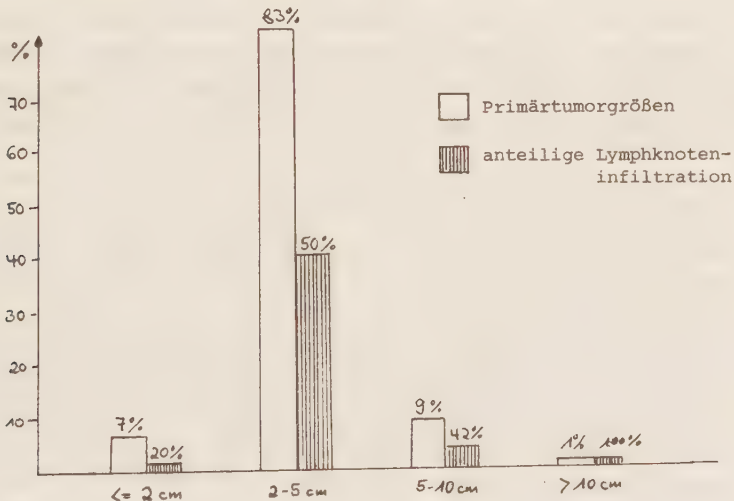


Abb. 11 Klinisch gemessene Primärtumorgroßen und anteilige Lymphknoteninfiltration (ohne Berücksichtigung der Stadieneinteilung)

Hauterscheinungen

Bei 70 % (81) der hier erfaßten Patientinnen wurde keine Hautfixierung im Tumorbereich festgestellt; bei 22 % (26) zeigte

sich eine unvollständige und in 7 % (8) der Fälle eine vollständige Fixierung an der Haut. Bei einer Patientin wurde innerhalb des Brustbereiches, jedoch unabhängig von dem tastbaren Tumor, eine Hautfixierung festgestellt.

Die Retraktion der Mamille war bei 22 % der Kranken zu beobachten.

Klinische Beurteilung der regionalen Lymphknoten

Bei der Palpation der homolateralen axillären Lymphknoten wurde bei 51 % (60) der Patientinnen ein negativer Tastbefund erhoben, wogegen bei 44 % (51) Lymphknoten getastet werden konnten; in weiteren 5 % (5) der Fälle waren die Lymphknoten fixiert. Klinisch waren somit von 116 Fällen 52 % (56) mit positivem und 48 % (60) mit negativem Lymphknotenbefund beurteilt worden.

Nach dem histologischen Ergebnis zeigte sich, daß in 32 % der Fälle die klinische Diagnose richtig positiv im Sinne einer Lymphknotenmetastasierung war; 28 % waren richtig negativ, dagegen waren 22 % falsch positiv und 18 % falsch negativ beurteilt worden. Die Untergliederung in nachuntersuchte, noch lebende Fälle und karzinombedingte Spätletalität zeigt, daß in der ersten Gruppe die falsch positiv beurteilten Befunde doppelt so hoch waren wie die falsch negativen. In der Gruppe der karzinombedingten Spätletalität ist dieses Verhältnis genau umgekehrt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß dieser Tatbestand die Überlebenszeit in irgendeiner Weise beeinflußt hat, da das therapeutische Vorgehen im Einzelfall dem histologischen Untersuchungsbefund angepaßt wurde.

	richtig pos.	richtig neg.	falsch pos.	falsch neg.
nachunters. Fälle	29 32 %	25 28 %	24 27 %	12 13 %
karzinombed. Spätletalität	9 34 %	8 31 %	2 8 %	7 27 %
Gesamt	37 32 %	32 28 %	26 22 %	21 18 %

Tab. 2 Ergebnisse der Lymphknotenbefunde nach klinischer und histologischer Untersuchung

Insgesamt läßt sich aus Tab. 2 entnehmen, daß 60 % (69) der klinischen Tastbefunde richtig bewertet waren, wogegen bei 40 % (47) durch die histologische Untersuchung ein anderes Ergebnis erzielt wurde.

Histologie der Operationspräparate

Bei der histologischen Untersuchung der Operationspräparate ergaben sich folgende Befunde: in 39 % der Fälle (n = 45) wurde ein Carcinoma solidum, in 27 % (30) ein Milchgangkarzinom, in 24 % (28) ein Adenokarzinom und in 10 % (12) ein Carcinoma scirrhosum diagnostiziert.

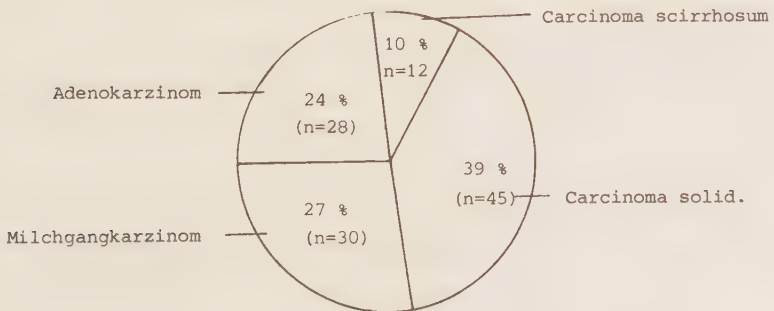


Abb. 12 Histologische Zusammensetzung von 116 operierten Mammatumoren

Operative Therapie

Die operative Methode der modifizierten radikalen Mastektomie wurde auf Seite 23 beschrieben. Es wird hier auf diesen Absatz verwiesen.

III. Postoperative Befunde

Von insgesamt 150 Patientinnen konnten 90 an unserer Klinik nachuntersucht werden. Von den übrigen waren 20 unbekannt verzogen; die restlichen 40 waren inzwischen verstorben. Von diesen kamen nachweislich 65 % (26) durch Folgen ihrer Karzinomerkrankung zu Tode; als Todesursachen wurden diffuse Metastasierungen in Leber, Lunge, Skelett und anderen Organen und Körperteilen festgestellt. Diese Befunde wurden uns von den zuletzt behandelnden Ärzten auf Nachfrage mitgeteilt.

Bei den übrigen 14 inzwischen verstorbenen Patientinnen konnte nicht sicher nachgewiesen werden, daß eine Metastasierung des primären Mammakarzinoms letztlich den Tod verursacht hat. In diese Gruppe fallen Patientinnen, deren Todesursache mit Herzinfarkt, Nierenversagen, arterio-venösen Verschlusskrankheiten u.ä. diagnostiziert wurde und daher in keinem offensichtlichen Zusammenhang mit einer Metastasierung stand.

Ergänzend zur chirurgischen Behandlung waren von 116 Patientinnen 71 % (82) der Fälle postoperativ bestrahlt worden. Aus dieser Gruppe waren bis zum Abschluß der Untersuchungen 22 Patientinnen verstorben. Die Behandlungsergebnisse der bestrahlten Gruppe waren mit denen des nicht bestrahlten Kollektivs verglichen worden. Fünf Patientinnen, die auf Grund eines schon bekannten Rezidivs neben der Bestrahlung zusätzlich Hormone und bzw. oder Zytostatika verordnet bekommen hatte, wurden in der Gruppe der bestrahlten Fälle mitgewertet.

Bei 29 % (34) war keine postoperative Bestrahlung angeordnet worden. Aus dieser Gruppe waren bis zum Abschluß der Untersuchung vier Patientinnen gestorben.

Bezogen auf die jeweilige Gruppe sind somit insgesamt aus dem bestrahlten Kollektiv 27 %, aus dem nicht bestrahlten Kollektiv 12 % der hier erfaßten Patientinnen bis zum Beginn der Nachuntersuchung verstorben.

Diese Zahlen geben jedoch nur einen summarischen Überblick. Die Aufgliederung in die Stadien des TNM-Schemas, wie sie in den fol-

genden Abschnitten zur Anwendung kommt, ermöglicht schließlich eine spezifischere Aussage bezüglich der Effektivität der postoperativen Strahlentherapie.

Untersuchungsgang

Die Patientinnen wurden zunächst nach ihrem subjektiven Befinden befragt. Nach eingehender Inspektion und Palpation der kontralateralen Brust und des Operationsgebietes, der supraclavicularen und axillaren Regionen erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der BKS, der Leukozytenzahl, der HK, Hb und der alkalischen und sauren Phosphatase.

In jedem Fall wurde eine Thorax-Übersicht-Aufnahme angefertigt, soweit dies nicht schon in jüngerer Zeit vor der Nachuntersuchung anderweitig vorgenommen worden war. In besonderen Fällen, bei Verdacht auf ein Rezidiv, wurden zusätzlich eine Mammographie oder ein Szintigramm veranlaßt oder zum Zwecke der zytologischen Untersuchung eine Feinnadel-Punktion durchgeführt.

Klassifizierung nach präoperativem Status

Die Aufschlüsselung des Krankengutes auf die Stadien des TNM-Schemas ergab mit 11 % eine relativ kleine Gruppe in Stadium I. Den größten Anteil zeigte mit 61 % das Stadium II, gefolgt vom Stadium III mit 26 %. In das Stadium IV waren zwei Patientinnen (2 %) einzuordnen.

Stadien	I	II	III	IV	gesamt
Fälle	13	71	30	2	116
%	11 %	61 %	26 %	2 %	100 %

Tab. 3 Verteilung des Krankengutes auf TNM-Stadien

Die Aufteilung des Krankengutes auf die Stadien des TNM-Schemas ergab innerhalb der bestrahlten und der nicht bestrahlten Kollektive gut vergleichbare Größenordnungen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Zuordnung entsprechend dem histologischen Lymphknoten-Befund ein vielleicht ganz anderes Bild geben würde, da die postoperative Bestrahlung weitgehend davon abhängig gemacht wurde; die bestrahlte Gruppe wäre damit a priori wohl prognostisch ungünstiger.

	Tumorstadien				gesamt
	I	II	III	IV	
ohne Radiatio	5 15 %	20 59 %	9 26 %	0 -	34 100 %
mit Radiatio	8 10 %	51 62 %	21 27 %	2 1 %	82 100 %
Ges.Kr.gut	13 11 %	71 61 %	30 26 %	2 2 %	116 100 %

Tab. 4 Stadienverteilung innerhalb der bestrahlten und der nicht bestrahlten Gruppen

Rezidivhäufigkeit unter Berücksichtigung des intraoperativen Lymphknotenbefundes

Die Nachuntersuchung von insgesamt 82 Patientinnen mit postoperativer Strahlenbehandlung ergab in 44 % (36) den Nachweis eines Rezidivs. Davon sind 22 Patientinnen zur Gruppe der Spätletalität einzuordnen. In 8 Fällen war ein Rezidiv schon bekannt; bei 2 Fällen wurde ein Rezidiv von uns erstmals nachgewiesen und in weiteren vier Fällen wurde ein fraglicher Befund erhoben, der eine weitere Beobachtung erforderlich macht.

Innerhalb des nicht bestrahlten Kollektivs mußte in 18 % (6) der Fälle ein Rezidiv festgestellt werden. Davon sind 4 Patientinnen in die Gruppe der Spätletalität einzuordnen. Bei weiteren war ein

Rezidiv schon bekannt. Bei 2 Patientinnen mußten wir ein Rezidiv nachweisen. Ein fraglicher Befund wurde nicht erhoben.

	kein Rezid.	fragl. Rezid.	nachgew. Rezid.
ohne Rad. (n = 34)	28 82 %	- -	6 18 %
mit Rad. (n = 82)	42 51 %	4 5 %	36 44 %
ges. Kr.gut (n = 116)	70 60 %	4 4 %	42 36 %

Tab. 5 Rezidivhäufigkeit innerhalb beider Kollektive

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß in der Gruppe der Nicht-Bestrahlten (n = 34) in 18 % der Fälle ein Rezidiv festgestellt wurde. In der Gruppe der bestrahlten Patientinnen trat bei 36 %, also doppelt so häufig, ein Rezidiv auf. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß erst die Aufteilung auf die Stadien des TNM-Systems genauere Aussagen zuläßt.

In der folgenden Tabelle 6 wurde die Rezidivhäufigkeit der beiden zu vergleichenden Kollektive nach den zugehörigen TNM-Stadien aufgeschlüsselt. Dabei zeigt sich, daß die Rezidivrate innerhalb des bestrahlten Kollektivs in jedem Stadium über der des nicht bestrahlten Kollektivs liegt. Beachtenswert ist ferner, daß sich in der nicht bestrahlten Gruppe sieben Patientinnen mit Stadium II befanden, die bis zum Ende der Untersuchungen ohne jeden Anhalt für ein Rezidiv waren.

Die histologischen Befunde der axillären Lymphknoten ergaben bei 15 % (5) der Patientinnen in der nicht bestrahlten Gruppe (n = 34) infiltrierte Lymphknoten, während bei den übrigen 85 % (29) keine Infiltrationen nachgewiesen werden konnten.

	Tumorstadien				gesamt
	I	II	III	IV	
ohne Rad.	2 5 %	2 5 %	2 5 %	0 -	6 14 %
mit Rad.	6 14 %	14 33 %	14 33 %	2 5 %	36 86 %
gesamt	8 19 %	16 38 %	16 38 %	2 5 %	42 100 %

Tab. 6 Rezidivverteilung nach Stadien innerhalb der Gruppe

Das bestrahlte Kollektiv (n = 82) wies in 66 % (54) der Fälle infiltrierte Lymphknoten auf, während bei den übrigen 34 % (28) freie Achsellymphknoten festgestellt wurden.

Davon ausgehend, daß eine Beteiligung der axillären Lymphknoten eine prognostisch ungünstigere Ausgangssituation bedingt (1, 7, 11, 69), muß hier eingeräumt werden, daß die bestrahlte Gruppe mit einem wesentlich höheren Anteil an Patientinnen mit positiven axillären Lymphknoten belastet war. Andererseits kann festgestellt werden, daß von den sechs Rezidiven, welche in der unbestrahlten Gruppe nachgewiesen worden waren, nur in zwei Fällen eine Beteiligung der axillären Lymphknoten diagnostiziert worden war. Eine Begründung, warum in diesen Fällen keine postoperative Radiotherapie angeordnet wurde, konnte nachträglich nicht erbracht werden.

	pos.ax. LK	neg.ax. LK	Gesamt
ohne Radiatio	5 15 %	29 85 %	34 100 %
mit Radiatio	54 66 %	28 34 %	82 100 %
gesamtes Kollektiv	59 51 %	57 49 %	116 100 %

Tab. 7 Infiltration der axillären Lymphknoten in beiden Gruppen

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt die Rezidivhäufigkeit bei negativem und positivem histologischen Befund der Lymphknoten innerhalb beider Kollektive.

	positive ax. LK			negative ax. LK			ges.
	frei	Verd.	Rezid.	frei	Verd.	Rezid.	
ohne	2	-	3	26	-	3	34
Radiatio	6 %	-	9 %	76 %	-	9 %	100 %
mit	24	3	27	18	1	9	82
Radiatio	29 %	4 %	33 %	22 %	1 %	11 %	100 %

Tab. 8 Rezidive in Abhängigkeit des hist. Lymphknotenbefundes

Lymphödeme

Bei 20 % (23) der insgesamt 116 nachuntersuchten Patientinnen trat postoperativ ein Lymphödem auf. Dabei entfielen allein auf die Gruppe der 82 nachbestrahlten Patientinnen 26 % (21). Die Lymphödemhäufigkeit war in dem nicht bestrahlten Kollektiv von 34 Patientinnen mit 6 % (2) somit erheblich niedriger. Teilweise war bei den betroffenen Patientinnen die Funktionsfähigkeit des ödematisierten Armes erheblich vermindert. Die Lymphödeme waren ausnahmslos postoperativ aufgetreten.

Die in der Gruppe der unbestrahlten Patientinnen postoperativ aufgetretenen Armödeme zeigten alle eine Umfangsiddferenz unter 4 cm. Nur in sechs Fällen der bestrahlten Gruppe waren ähnlich geringe Umfangsdifferenzen festgestellt worden. Von den übrigen Armödemem in diesem Kollektiv maßen sieben zwischen 4 und 6 cm und weitere sieben mehr als 6 cm - verglichen mit der Umfangsgröße des anderen Armes.

	Ges. Kollektiv	Lymphödeme
ohne Radiatio	34 100 %	2 6 %
mit Radiatio	82 100 %	21 26 %

Tab. 9 Häufigkeit von Lymphödemem in beiden Kollektiven

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Aufgliederung der Armödeme nach Größenordnung in den beiden Vergleichsgruppen.

	kleiner 4 cm	4-6 cm	größer 6 cm	ges.
ohne Radiatio	2	-	-	2
mit Radiatio	6	8	7	21
gesamt	8	8	7	23

Tab. 10 Größenordnung der Armödeme

IV. Spätletalität

Weiteren Aufschluß gibt das Schicksal der verstorbenen Patientinnen. Wie bereits zu Beginn berichtet, konnte bei 65 % (26) der insgesamt zu verzeichnenden 40 Todesfälle ein durch Metastasen des Primärtumors bedingter Exitus festgestellt werden. Bei den übrigen 35 % (14) ließ sich nicht oder nicht eindeutig klären, ob der Tod letztlich als Folge des metastasierenden Karzinoms eingetreten war.

Die Mehrzahl der 26 Patientinnen war postoperativ bestrahlt worden, wie auf der folgenden Tabelle dargestellt ist:

Tumorstadien	I	II	III	IV	gesamt
ohne Rad.	2	-	2	-	4
Karzinom- bedingte Spätletal.	50 %	-	50 %	-	100 %
mit Rad.	6	6	9	1	22
	27 %	27 %	41 %	5 %	100 %
ohne Rad.	2	2	4	-	8
unbek. Todesurs.	25 %	25 %	50 %	-	100 %
mit Rad.	1	2	3	-	6
	17 %	33 %	50 %	-	100 %
gesamt	11	10	18	1	40

Tab. 11 Stadienverteilung innerhalb der verstorbenen bestrahlten und nicht bestrahlten Gruppen

Mit Ausnahme des Stadiums I liegen die prozentualen Anteile der Verstorbenen in der nicht bestrahlten Gruppe höher als in der bestrahlten. Dies deutet darauf hin, daß die Strahlentherapie

keinen Einfluß auf die Spätletalität hatte, sondern nur auf das Tumorstadium.

Bei 65 % (17) der 26 erfaßten karzinombedingten Todesfälle waren aufgrund der axillären Lymphknoteninfiltration postoperative Bestrahlungen durchgeführt worden. In zwei Fällen war trotz histologisch positiver Lymphknoten keine Bestrahlung angesetzt worden. Die Lymphknoten der übrigen sieben Fälle waren histologisch unauffällig gewesen. Aus dieser Gruppe wurden fünf Patientinnen nachbestrahlt.

Ein Vergleich der Lymphknoteninfiltration innerhalb der Kollektive zeigt, daß in der Gruppe der karzinombedingten Spätletalität die bestrahlten Patientinnen mit infiltrierten Lymphknoten mit 65 % (17) den Hauptanteil ausmachen. Die nicht bestrahlte Gruppe ist entsprechend den prozentualen Anteilen gleichermaßen gering mit Todesfällen belastet. Der Vergleich mit der Gruppe der noch lebenden Patientinnen stellt jedoch klar heraus, daß von insgesamt 5 nicht bestrahlten Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefund zwei inzwischen verstorben waren - also 40 % -, wogegen in der bestrahlten Gruppe bis jetzt von 54 Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefund nur 31 % (17) verstorben waren. Wie zu erwarten, sind die Zahlen der karzinombedingten Spätletalität innerhalb der Patientengruppe mit histologisch unauffälligem Lymphknotenbefund wesentlich günstiger, nämlich 7 % (2 von 29) in der nicht bestrahlten und 18 % (5 von 28) in der bestrahlten Gruppe.

	ohne Radiatio		mit Radiatio		gesamt
	pos.ax.LK	neg.ax.LK	pos.ax.LK	neg.ax.LK	
lebend	3	27	37	23	90
	3 %	30 %	42 %	26 %	100 %
Karz. beding. Spätlet.	2	2	17	5	26
	8 %	8 %	65 %	19 %	100 %

Tab. 12 Lymphknoteninfiltration innerhalb des gesamten Krankengutes

Wie aus Tabelle 12 weiter zu ersehen ist, bestand bei 52 % (59) der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation eine histologisch gesicherte Infiltration der axillären Lymphknoten.

In der folgenden Tabelle 13 soll gezeigt werden, wie innerhalb der Stadien des TNM-Systems die Lymphknoteninfiltration aufgeteilt ist. In der Gruppe der verstorbenen Patientinnen sind außer im Stadium I in allen anderen Stadien die prozentualen Anteile mit Lymphknoteninfiltration wesentlich höher als die entsprechenden negativen Lymphknotenbefunde. Bei der Summe aller Patientinnen zeigt sich im Stadium I mit insgesamt 13 Patientinnen, daß bei 31 % (4) pathologische Lymphknotenbefunde histologisch gesichert waren, wogegen bei 69 % (9) kein pathologischer Befund erhoben wurde. Auch im Stadium II mit insgesamt 71 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Operation noch 56 % (40) der Patientinnen ohne pathologischen Lymphknotenbefund. Erst in den Stadien III und IV - wobei das Stadium IV wegen der geringen Fallzahl wenig Aussagekraft besitzt -, betrugen die Anteile an histologisch gesichertem Lymphknotenbefall 73 % (22) im Stadium III bzw. 100 % (2) im Stadium IV. Die entsprechenden prozentualen Anteile bezogen auf das gesamte Krankengut von 116 Patientinnen, sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

	Stad.I		Stad.II		Stad.III		Stad.IV	
	LK+	LK-	LK+	LK-	LK+	LK-	LK+	LK-
mit Rad. (n = 60)	1 2 %	1 2 %	23 38 %	22 37 %	11 17 %	1 2 %	1 2 %	- -
ohne Rad. (n = 30)	- -	3 10 %	4 13 %	16 53 %	1 3 %	6 20 %	- -	- -
Spätlet. (n = 26)	3 12 %	5 19 %	4 15 %	2 8 %	10 38 %	1 4 %	1 4 %	- -
gesamt (n = 116)	4 3 %	9 8 %	31 27 %	40 35 %	22 19 %	8 7 %	2 1 %	- -

Tab. 13 Lymphknoteninfiltration nach Stadienaufteilung
(Die Spätletalität beider Kollektive ist hierbei gesondert aufgeführt.)

In der folgenden Abbildung 13 werden die Zahlenverhältnisse aus Tab. 13 graphisch dargestellt.

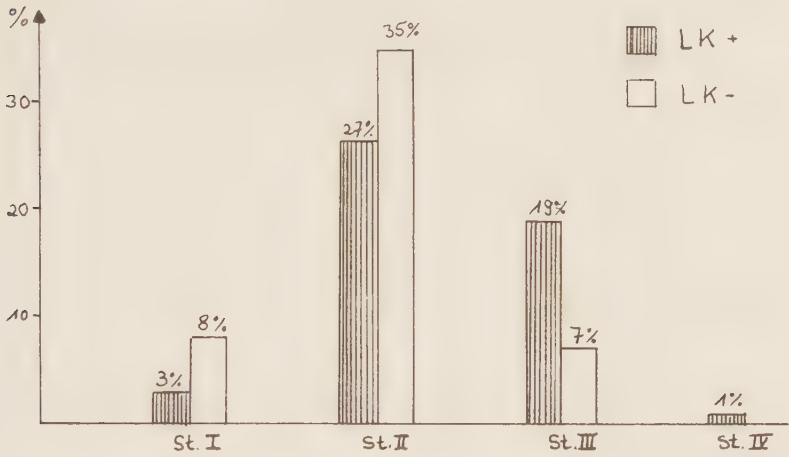


Abb. 13 Graphische Darstellung der Lymphknoteninfiltration unter Berücksichtigung der entsprechenden Stadieneinteilung

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der vorangegangenen Tabellen ergibt folgende Übersicht:

	ohne Rad.	mit Rad.	gesamt
<u>lebendes Kollektiv</u>	30	60	90
davon mit Rezidiv	2	14	16
" mit fragl. Rezid.	-	4	4
" mit pos.ax.Lk.	3	37	40
" mit neg.ax.Lk.	27	23	50
<u>karzinombed. Spätlet.</u>	4	22	26
davon mit pos.ax.Lk.	2	17	19
" " neg.ax.Lk.	2	5	7
<u>gesamtes Kollektiv</u>	34	82	116
davon mit Rezidiv	6	36	46
" " pos.ax.Lk.	5	54	59
" " neg.ax.Lk.	29	28	57
<u>Rezidivrate</u>	18 %	44 %	40 %
<u>Überlebensrate</u>	88 %	73 %	77 %

Tab. 14 Zusammenfassung der tabellarischen Ergebnisse

Aus der Zusammenfassung in Tabelle 14 ist zu ersehen, daß nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,5 Jahren - welche für die bestrahlte wie für die nicht bestrahlte Gruppe annähernd gleich ist - von 34 nicht bestrahlten Patientinnen noch 28 rezidivfrei am Leben sind; dies entspricht einer Rezidivquote von 18 %. In der bestrahlten Gruppe leben von insgesamt 82 Patientinnen noch 42 rezidivfrei; dies entspricht einer Rezidivquote von 49 %.

Aus der Tabelle 4 auf Seite 45 kann im einzelnen entnommen werden, daß innerhalb der entsprechenden Stadien des TNM-Systems das Patientengut prozentual fast gleich aufgeteilt ist. Die prozentualen Anteile divergieren im Stadium I bei Werten zwischen

10 % und 15 % zwar in erheblicherem Maße als in den Stadien II und III, deren prozentuale Patientenanteile nur zwischen ± 1 % schwanken; insgesamt ergeben sich dadurch jedoch gut vergleichbare Werte. Da im Stadium IV nur zwei Fälle des gesamten Krankengutes von 116 Patientinnen zu verzeichnen sind, ist hier die Aussagekraft auf Grund der geringen Fallzahl beschränkt.

D. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob die modifizierte radikale Mastektomie anderen chirurgischen Methoden zur Therapie des Mammakarzinoms gleichwertig ist und ob durch die postoperative Radiotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums eine Verbesserung der Spätergebnisse in der Behandlung des primären Mammakarzinoms zu erreichen ist.

Nach vielen größeren Statistiken erweisen sich ca. 1/3 der diagnostizierten Fälle mit Mammakarzinom schon zur Zeit der Diagnostikstellung als inoperabel. Bei den übrigen operablen Fällen tritt bei 2/3 der Patientinnen innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv auf, so daß schließlich nur ca. 20 % bis 25 % aller diagnostizierten Mammakarzinomfälle den Zeitraum von zehn Jahren rezidivfrei überleben (74).

Ein exakter Vergleich der Publikationen, welche sich mit den verschiedenen Therapieformen des Mammakarzinoms befassen, gestaltet sich insofern etwas schwierig, da verschiedene Autoren von unterschiedlichen Parametern ausgehen. Hierzu kann gezählt werden:

- a) Unterschiedliche Indikationen zu verschiedenen Therapieformen;
- b) Unterschiede bei den Stadieneinteilungen, wobei teilweise nicht angegeben ist, ob die Stadieneinteilung nach prä- oder postoperativen Befunden erfolgte;
- c) in den einzelnen zu vergleichenden Gruppen ist ein prognostisch unterschiedlich zusammengesetztes Krankengut enthalten;
- d) unterschiedliche Klassifizierung der Spätletalität, z.B. durch Gleichstellung karzinombedingter Spätletalität mit solchen Patientinnen, deren eigentliche Todesursache nicht bekannt ist;
- e) unterschiedliche Aus- und Bewertung von Untersuchungsergebnissen nach Überlebensraten, Rezidivquoten und rezidivfreien Intervallen (3, 24, 49).

Für die hier vorliegende Arbeit, die auf einer einheitlichen Operationstechnik basiert und deren Stadieneinteilung nach präoperativen Befunden festgelegt ist - entsprechend der Stadienaufgliederung des TNM-Systems -, können demnach vor allem die prospektiven Studien von B. FISHER u. Mitarb. (40, 41, 42, 43), die Ergebnisse von CRILE (24) sowie die Arbeiten von KAAE u. JOHANSEN (73) zum direkten Vergleich herangezogen werden.

FISHER behandelt in einer großen Studie an über 1.000 Patientinnen das Problem der postoperativen Bestrahlung, wobei seine Studie von der Methodik her nach denselben Gesichtspunkten angelegt ist wie die hier vorliegende Arbeit. CRILE's Ergebnisse sind ebenfalls gut vergleichbar, da er von einer einheitlichen Operationsmethode, der einfachen Mastektomie, ausgeht. KAAE u.

JOHANSEN beziehen in ihren Untersuchungen den Vergleich der einfachen mit der radikalen Mastektomie mit ein, wobei die Zuweisung der Patientinnen zu den entsprechenden Therapieformen nach dem Prinzip des Zufalls vorgenommen wurde. Auf die Ergebnisse im einzelnen und den Vergleich mit den hier erzielten Zahlenwerten wird in nachfolgenden Abschnitten eingegangen werden.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse anderer Arbeiten mit den hier gewonnenen Erkenntnissen bezüglich der Indikationsstellung und der Effektivität der postoperativen Strahlentherapie ist aus den anfangs genannten Gründen ebenfalls nicht generell möglich. So lassen sich exakte Rückschlüsse nur ziehen, wenn Arbeiten verglichen werden können, deren Ergebnisse sich auf vergleichbare Parameter stützen und die ein prognostisch ausgeglichenes Krankengut beinhalten.

In dieser Arbeit wurden unklare Todesfälle nicht mit in das Kollektiv der karzinombedingten Spätletalität einbezogen, wie es teilweise von anderen Autoren gehandhabt wurde. Dabei wurde bewußt in Kauf genommen, daß sich die Gesamtzahl der beobachteten Fälle zwar verringerte und gleichermaßen die Rezidivquoten günstiger erscheinen. Andererseits kann z.B. ein Fall mit Tod infolge Herzinfarkts oder zerebraler Massenblutung keinen Eingang in eine Untersuchung über die Behandlungsproblematik des Mammakarzinoms finden. Aus diesem Grund wurden auch Fälle, deren To-

desursachen nachträglich nicht hinreichend klärbar waren, von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Primärtumorgrößen lag die überwiegende Mehrzahl der Fälle mit 83 % in der Größenordnung von 2-5 cm; kleiner als 2 cm und größer als 5 cm waren nur jeweils 7 % bzw. 9 % der hier erfaßten Fälle. In der Literatur findet sich zwar eine Korrelation zwischen Tumorgröße und Prognose (53, 116): Bei Tumorgrößen unter 1 cm werden im allgemeinen keine Lymphknotenmetastasen in der Axilla gefunden; somit sind diese Fälle prognostisch besonders günstig; in keiner der vergleichbaren Studien wurden jedoch Angaben über die jeweiligen Tumorgrößen des untersuchten Krankengutes gemacht, da diese Werte in die Stadieneinteilung eingingen.

Bei 70 % der hier untersuchten Patientinnen wurde im Tumorbereich keine Hautfixierung festgestellt; nur 7 % wiesen eine vollständige Fixierung auf, der Rest war unvollständig fixiert. Entsprechend diesen Ergebnissen und unter Einbeziehung der axillären Lymphknotenbefunde waren 61 % des Krankengutes in das Stadium II einzuordnen. Neben dem Stadium IV, dem mit zwei Fällen und somit einem Anteil von 2 % keine relevante Aussagekraft beizumessen ist, konnten nur 11 % der Fälle dem prognostisch günstigen Stadium I zugeordnet werden. Die übrigen 26 % waren im Stadium III.

Somit kann festgestellt werden, daß der überwiegende Teil des hier untersuchten Krankengutes in prognostisch weniger günstige Stadien eingeordnet werden mußte. Die prozentualen Anteile der beiden zu vergleichenden Kollektive - mit und ohne postoperative Bestrahlung - war innerhalb der vier Stadien annähernd gleich, so daß damit gut reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden konnten.

Wie in Tabelle 10, Seite 48, gezeigt wurde, trat bei 20 % des hier erfaßten Krankengutes postoperativ ein Armödem auf. Ob diese Ödeme, die eine relativ häufige Komplikation nach der Behandlung eines Mammakarzinoms darstellen, durch die Blockierung der axillären Lymphbahnen, durch einen Venenverschluß als Folge des

Tumorbefalls oder durch Verschielung im Anschluß an eine postoperative Strahlenbehandlung entstanden sind, wurde in unserer Untersuchung nicht festgestellt. Auffallend ist jedoch, daß 26 % der bestrahlten Gruppe postoperativ durch das Auftreten eines Armödems behaftet wurden, während es in der nicht bestrahlten Gruppe nur 6 % waren. Eine ausgedehnte Lymphknoteninfiltration bei der bestrahlten Gruppe könnte ebenfalls Ursache des vermuteten Ödems sein. Nach Angaben der Literatur tritt das Armödem postoperativ nach alleiniger Operation bei 10-20 % der Kranken auf. Jedoch werden auch Zahlen zwischen 13 und 57 % angegeben (111). Obwohl STENDER postuliert, daß ein Verzicht auf die Resektion des M. pectoralis minor die Häufigkeit des Auftretens von Armödem herabsetzt, zeigen die hier vorgelegten Ergebnisse, daß die postoperative Bestrahlung in stärkerem Maße für die Ödembildung verantwortlich zu machen ist, zumal bei der modifizierten radikalen Mastektomie der M. pectoralis minor meist nicht reseziert wurde.

Auffallend war in der vorliegenden Untersuchung weiter, daß 67 % der Primärtumoren in der linken Brust lokalisiert waren und die restlichen 33 % in der rechten. Dies deckt sich mit Angaben von HERNANDEZ-RICHTER (59) und HAAGENSEN (52), die angeben, daß die Lokalisation des Primärtumors mit 58 % bzw. 52 % in der linken Brust überwiegt. Gleichlautend mit anderen Autoren, wie z.B. PETERSEN (102), HAAGENSEN (53, p 381) und TREVES (116) war auch die Quadrantenverteilung der Primärtumoren. Der obere äußere Quadrant, im eigenen Krankengut mit 58 %, wurde auch von den anderen Autoren als der häufigste Sitz eines Primärtumors angegeben. Abweichend von HAAGENSEN und TREVES folgt bei PETERSEN und unseren Untersuchungen der untere äußere Quadrant als die nächsthäufige Lokalisation nach der zentralen Tumorage. Der untere innere Quadrant weist statistisch beim eigenen Krankengut als auch in der Literatur die geringste Tumorzahligkeit mit 3-5 % auf.

Wie zuvor schon erwähnt wurde, lag die überwiegende Mehrzahl der hier erfaßten Tumoren in einer Größenordnung zwischen 2 und 5 cm. Da nach LÖHR (81) bereits bei einer Zellzahl von 4 Mill.

Zellen und einer Tumorgroße von $1/2$ cm Durchmesser die Möglichkeit einer Metastasierung besteht, so daß bei $3/4$ aller Patientinnen im Stadium I bereits mit einer Tumordissemination gerechnet werden muß, war bis in die jüngste Zeit die enge chirurgisch-radiologische Kombinationsbehandlung des Mammakarzinoms unangefochten. LÖHR folgert, daß daher mit der Strahlentherapie nicht erst bis zum Auftreten von Lokalrezidiven gewartet werden sollte; ihm zufolge muß man sich konsequenterweise bereits im Stadium I zu einer Strahlentherapie entschließen, wenn dies schon im Stadium II üblicherweise veranlaßt wird (82), da die weitere Lebenserwartung um so größer ist, je später das erste Rezidiv nach der Radikaloperation in Erscheinung tritt (60, 81).

LÖHR et al. (81) befürworten daher eine routinemäßige postoperative Radiotherapie; er stützt seine Forderung auf die Untersuchungsergebnisse von 2.000 Fällen von Mammakarzinomen mit einer Beobachtungszeit von mindestens fünf Jahren, welche größtenteils kombiniert chirurgisch-radiologisch behandelt wurden. Unter Hinweis darauf, daß in vergleichbaren Stadien der Prozentsatz der Fünf-Jahres-Heilung bei Frühfällen unabhängig von der chirurgischen Behandlungsmethode ist (34), wurde in der Untersuchung keine Differenzierung nach verschiedenen Operationsmethoden vorgenommen.

Die Fünf-, Zehn- und Fünfzehn-Jahres-Überlebensraten werden von LÖHR für Patientinnen im TNM-Stadium I mit 82, 61 und 48 % angegeben und liegen somit knapp unter der Lebenserwartung einer über 40 Jahre alten Durchschnittsbevölkerung. Diese Erzielung von langfristig optimalen Ergebnissen sei jedoch nur durch eine im engsten zeitlichen Zusammenhang vor oder nach der Operation durchgeführten Strahlenbehandlung mit voller Tumordosis zu erreichen. Zur Begründung wird angeführt, daß die klinische Annahme von Freisein oder Befall der axillären Lymphknoten bei jeder dritten Patientin im positiven oder negativen Sinne falsch ist (81, 104). Diese Feststellung konnte zwar auch bei unserem Krankengut bestätigt werden (siehe Tab. 3, S. 40), jedoch kann ein intra- bzw. postoperativer histologischer Befund stets zur Klärung der Diagnose beitragen.

WIDOW (119) hält die Empfehlung, ausnahmslos sämtliche Patientinnen mit voller Tumordosis nachzubestrahlen, für spekulativ und sachlich nicht begründet, da für diese Schlußfolgerungen keine exakt vergleichbaren Behandlungsserien vorgelegt worden seien. Ferner liege der Verdacht nahe, daß durch prognostisch ungünstigere Krankengut in den Vergleichsgruppen dort schlechtere Behandlungsergebnisse erzielt worden seien.

Für eine modifizierte Anwendung der Strahlentherapie tritt FLETSCHER ein (44). Bei kleineren Primärtumoren ohne Hautaffektionen, die im äußeren Quadranten liegen und histologisch negative Achsellymphknoten aufweisen, verzichtet er auf die postoperative Bestrahlung. Er stellt fest, daß durch die heutige Bestrahlungstechnik mit Caesium 137, Cobalt 60 oder der sog. Elektronenbombe im Anschluß an eine radikale Mastektomie keine Komplikationen auftreten. Späte Hautveränderungen nach Cs¹³⁷- oder Co⁶⁰-Bestrahlung sind meist unwesentlich; als Folge einer intensiven Strahlentherapie können im späteren Verlauf Pigmentveränderungen und Teleangiektasen auftreten. FLETSCHER befürwortet die Bestrahlung der axillären und supraclaviculären Bezirke als ergänzende Therapie zur radikalen Mastektomie, da dabei die retrosternale Lymphknotengruppe mitbestrahlt wird. Die axillären und supraclaviculären Regionen bieten, da sie ein homogenes Medium darstellen, ideale Voraussetzungen für eine Bestrahlung (120).

Die Rezidivrate in der supraclaviculären Region wurde durch diese Therapieform bei Patientinnen mit positiven Axillarknoten auf 2 % gesenkt; dies wird von FLETSCHER als Beweis aufgeführt, daß durch eine Bestrahlung mit 4.000 bis 4.500 R innerhalb von 4 Wochen klinisch nicht erfaßbare Tumorzellaggregate in den lymphatischen Geweben zu 90 % beherrscht werden können. Die Indikation zur Bestrahlung sieht er bei allen Patientinnen gegeben, deren Primärtumor medial oder zentral gelegen ist, sowie bei lateraler Lage und gleichzeitigem positiven axillären Lymphknotenbefund (44).

Manche Autoren sehen jedoch beim Vorliegen kleiner Primärtumoren keine Indikation zur Bestrahlung der Brustwand, da in diesen Fällen die Gefahr des Auftretens von Lokalrezidiven sehr viel gerin-

ger ist. HAAGENSEN (853, p 753), KAAE (72) und STENDER (111) verzichten bei lateral gelegenen Tumoren, welche kleiner als 3 cm sind und keine Metastasierung in die Axilla aufweisen, auf eine postoperative Radiotherapie.

KAAE (72, 73) vergleicht in einer Gegenüberstellung der einfachen Mastektomie mit Nachbestrahlung nach MC WHIRTER und der alleinigen Radikaloperation die Fünf- und Zehn-Jahres-Ergebnisse. Die Patientinnen wurden nach dem Prinzip des Zufalls auf die beiden Vergleichsgruppen verteilt. Bezüglich der Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren und der Rezidivrate in den entsprechenden Zeiträumen wurden durch die alleinige Radikaloperation Resultate erzielt, die der einfachen Mastektomie kombiniert mit zusätzlicher Nachbestrahlung gleichwertig sind.

So betragen die Überlebensraten nach fünf Jahren bei der nachbestrahlten Gruppe 66 %, bei der ausschließlich chirurgisch behandelten Gruppe 67 %; bei den Zehn-Jahres-Ergebnissen erreichte die bestrahlte Gruppe eine Überlebensrate von 46 % gegenüber 50 % der nicht bestrahlten Kontrollgruppe. Die Aufschlüsselung nach Patientinnen im Stadium I und solche, die dieses Stadium überschritten haben, zeigt keine signifikante Abweichung.

Schließlich stimmen auch die Lokalrezidiv- und Regionalrezidivraten in beiden Kollektiven annähernd überein; sie weichen in den einzelnen Gruppen um höchstens 4 % voneinander ab. Eine signifikante Abweichung ergab sich nur in der Gruppe der Patientinnen, die das Stadium I überschritten hatten: die Lokalrezidivrate nach zehn Jahren lag in der durch erweiterte Radikaloperation nach DAHL-IVERSEN behandelten Gruppe um 12 % höher als in den nach MC WHIRTER behandelten Vergleichsgruppen (72, 73).

STENDER (111) sieht die Voraussetzungen für eine gezielte Strahlentherapie ab einer Tumorgroße von 2 cm, medialer bzw. zentraler Primärtumorage und gleichzeitiger Infiltration der Achsellymphknoten als erfüllt an; in Frühfällen zeigt die Radiotherapie, gemessen an den Überlebensraten, nur eine geringe statistische Verbesserung der Ergebnisse.

Durch die Lokalisation des Primärtumors können die Überlebensraten entscheidend beeinflusst werden; bei lateraler Tumorlokalisation wird eine Anhebung der Überlebensraten um 10 % gegenüber Vergleichsgruppen mit medialer oder zentraler Tumoralage in der Brust angegeben (44). KAMMER und BRUNNER zeigten an 2.742 Fällen, daß bei Sitz des Primärtumors in der lateralen Hälfte der Mamma und bei gleichzeitig histologisch negativen axillaren Lymphknoten der innere Brustlymphstrang in nur 4 %, bei positiven Achsellymphknoten dagegen in 25 % der Fälle metastatisch infiltriert war. Lag der Primärtumor dagegen in der medialen Hälfte der Mamma, so wiesen bei negativem Befund der Achsellymphknoten 13 %, bei positivem Befund in der Axilla sogar 50 % der Fälle Metastasierungen des inneren Brustlymphstrangs auf (74). Für viele Autoren ist daher der positive histologische Befund der Achsellymphknoten eine Indikation zur intensiven postoperativen Radiotherapie (44, 61, 74, 111). Gleiches gilt für den Zustand nach einem operativ entfernten Lokalrezidiv unter Voraussetzung einer primären Wundheilung (53 - p 753, 60).

Einige Autoren führen zur Indikation der Radiotherapie an, daß der sog. karzinogene Effekt einer Bestrahlung sowie deren weitere Nebenwirkungen, wie die Bildung von Teleangiektasen, Bindegewebsindurationen, Armödemem u.ä. unerheblich sind (44, 60, 81, 107, 120). Dagegen spricht die Erfahrung, die an dem hier untersuchten Krankengut gewonnen wurde: In der nachbestrahlten Gruppe wurde ein postoperativ auftretendes Armödem fünfmal so häufig beobachtet wie in der nicht bestrahlten Gruppe. Bei gleicher Operationsmethode muß daher davon ausgegangen werden, daß nicht nur der chirurgische Eingriff, sondern zusätzlich die anschließende radiologische Behandlung für das Auftreten der Armödeme verantwortlich gemacht werden muß.

LÖHR, der das Auftreten eines Armödems zu gleichen Teilen beiden Therapieformen (Operation, Strahlenbehandlung) anlastet, vermerkt jedoch, daß durch eine Änderung der Bestrahlungstechniken versucht werden sollte, die Ödemrate von radiologischer Seite her zu vermindern; eine Möglichkeit dazu sei, das Axillarfeld nicht direkt mit einer allzu hohen Dosis (max. 2.000 R) zu belasten,

um eine Schädigung der noch intakten Lymphbahnen zu vermeiden (81).

In neuerer Zeit wird zum Wert der Nachbestrahlung - auch von Radiotherapeuten - ein flexiblerer Standpunkt eingenommen. So stellt EASSON fest, daß keine Beweise vorliegen, daß eine Radiotherapie nach Radikaloperation die Ergebnisse der Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patientinnen in den Stadien I und II zu verbessern mag (30). Zu einem gleichen Ergebnis kommt die schon erwähnte Arbeit von KAAE und JOHANSEN (73).

BUTCHER und Mitarb. beobachteten die Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten an Patientinnen, deren Tumoren in der medialen, zentralen und lateralen Hälfte der Brust gelegen waren; die axillaren Lymphknoten wiesen Metastasierungen auf. Sie fanden, daß die radikale Mastektomie allein gleiche Überlebensraten aufweisen konnte wie die radikale Mastektomie kombiniert mit anschließender Bestrahlung der parasternalen und supraclaviculären Regionen (17).

ANDERSON (3) führt eine Untersuchung des US-Gesundheitsministeriums an nahezu 40.000 Patientinnen an: Unabhängig von der Operationsmethode wurden bestrahlte und nicht bestrahlte Gruppen verglichen; die Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patientinnen der Stadien I und II waren in den nicht bestrahlten Gruppen um 10 bzw. 7 % höher als in den bestrahlten Vergleichsgruppen. Die Überlebensraten der inoperablen Patientinnen waren für die nicht bestrahlte Gruppe 3 % höher als für jene, die nach Diagnosestellung ausschließlich einer Bestrahlung zugeführt worden war. Aus der vergleichenden Gegenüberstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren zieht ANDERSON den Schluß, daß die postoperative Strahlenbehandlung keine primären Vorteile mit sich bringt (3); sie sollte erst beim Auftreten von Rezidiven oder Metastasen veranlaßt werden. Zu einem gleichen Ergebnis kommt FISHER in einer ähnlichen Untersuchung (40).

Ausgehend vom gleichen Krankheitsstadium führte CRILE eine Gegenüberstellung zweier Therapieformen durch (24): Bei jeweiligem Stadium I war die Fünf-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der

mit einfacher Mastektomie ohne Nachbestrahlung behandelten Patientinnen mit 79 % um 13 % höher als in der Gruppe der mit radikaler Mastektomie und teilweise zusätzlicher Radiotherapie behandelten Patientinnen. CRILE äußert den Verdacht, daß es in diesem relativ frühen Stadium zum Nachteil der Patientinnen gereicht, die nicht tastbaren axillären Lymphknoten durch Bestrahlung oder operative Maßnahmen auszuschalten, weil dadurch die Barrierefunktion dieses Gewebes gegenüber einer eventuellen späteren Infiltration zerstört wird.

FISHER versuchte in einem Programm mit alternierenden Reihen, den Wert zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen neben dem operativen Eingriff zu analysieren (38, 41, 42, 43). Sämtliche der zur Auswertung herangezogenen 1.103 Patientinnen wurden nach HALSTED-MEYER operiert. 470 Frauen des gesamten Kollektivs wurden innerhalb von 30 Tagen nachbestrahlt, 316 wurden zytostatisch mit Triaethylthiophosphoramid (TSPA) behandelt; die restlichen 317 Patientinnen erhielten Placebos. Parallel dazu wurde der Wert einer postoperativen Ovariektomie nach Radikaloperation untersucht (103).

FISHER konnte beim Vergleich der Fünf-Jahres-Überlebensraten keine signifikanten Unterschiede zu den beiden Kontrollgruppen feststellen; er betrug 56 gegenüber 62 %. Die Rezidivfreiheit betrug nach diesem Zeitraum bei allen Gruppen ca. 50 %. FISHER räumt ein, daß die Strahlenbehandlung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von regionalen Rezidiven in einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren senkt, da diese nur bei 0,6 % in der bestrahlten Gruppe, dagegen bei 8,5 % in der mit TSPA behandelten Gruppe und bei 3,4 % in der Placebogruppe aufgetreten waren.

Als lokale Rezidive bezeichnet FISHER solche, die innerhalb des Operationsgebietes auftreten; zu den regionalen Rezidiven zählen solche, die innerhalb des Bestrahlungsgebietes der Axilla und der supraclavicular und parasternal-Regionen auftreten. Insgesamt betrug die Rezidivquote nach fünf Jahren 7,8 % bei der bestrahlten Gruppe gegenüber 5,9 % der zytostatisch behandelten und 15,4 % der mit Placebo behandelten Vergleichsgruppen. In beiden Kontrollgruppen wurden nach fünf Jahren bei 32,2 % der Fälle

Fernmetastasen verzeichnet, während dies in der bestrahlten Gruppe bei 40 % der Patientinnen der Fall war.

Unter Berücksichtigung, daß bei unseren eigenen Untersuchungen nur ein Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren zu Grunde gelegt werden kann, waren am Ende der Untersuchungen in der nicht bestrahlten Gruppe 82 % der Patientinnen rezidivfrei. Dieser Wert deckt sich mit dem von FISHER in der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe in etwa. Auch bei der bestrahlten Gruppe läßt sich bei unserem Krankengut bei einer Rezidivrate von 44 % kein signifikanter Unterschied zu den entsprechenden Ergebnissen der FISHER-Studie erkennen.

FISHER vertritt die Meinung, daß die Aufteilung des Krankengutes in positiven und negativen Achsellymphknotenbefund oder die Berücksichtigung des endokrinologischen Status (prä/postmenopausal) in bezug auf Überlebensraten und Rezidivquoten keine Gesichtspunkte zugunsten der postoperativen Strahlentherapie bringt (43). Innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren wird von 288 Todesfällen berichtet; 69 % davon verstarben an einem metastasierenden Karzinom. Die Gegenüberstellung unserer Ergebnisse zeigt hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede: Von den 31 % Todesfällen des insgesamt erfaßten Krankengutes von 116 Patientinnen waren in unserer Untersuchung 65 % in die Gruppe der karzinombedingten Spätletalität eingeordnet worden.

Wie ANDERSON (3), BUTCHER (17) und CRILE (24) stellt auch FISHER fest, daß eine postoperative Strahlenbehandlung erst beim Auftreten von Rezidiven oder Metastasen durchgeführt werden sollte (40), weil der radiotherapeutische Effekt dann noch rechtzeitig zur Wirkung kommt. Eine generell durchgeführte Strahlenbehandlung bedeutet seiner Ansicht nach einen zusätzlichen Streß, der das Auftreten von Fernmetastasen eher noch begünstigen kann; bei einem Drittel des von ihm untersuchten Kollektivs wurde ferner im Anschluß an die Radiotherapie eine Leukopenie festgestellt (41). FISHER kommt in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, daß eine generell verabreichte Strahlentherapie, wie sie z.B. von LÖHR gefordert wird, gegenüber den nicht bestrahlten Vergleichsgruppen keine Vorteile zeigt (40, 41, 43).

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden an 116 Patientinnen Ergebnisse erzielt, die im Einklang mit den Resultaten der prospektiven Studie von B. FISHER stehen. Unter dem Vorbehalt einer nur 3,5 jährigen Beobachtungszeit lassen sich auch Vergleiche mit den Werten aus Arbeiten von KAAE ziehen (72, 73). Dieser ermittelte nach 5 jähriger Beobachtungszeit bei ausschließlich chirurgisch durch Radikal-Operation behandelten Patientinnen eine Überlebensrate von 67 %. Die entsprechende Überlebensrate für unser nicht bestrahltes Kollektiv beträgt nach 3,5 Jahren 88 %. Entsprechend beträgt die Überlebensrate unseres bestrahlten Kollektivs 73 % im Beobachtungszeitraum, während KAAE für sein durch einfache Mastektomie und Nachbestrahlung behandeltes Kollektiv nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 66 % angibt.

Hinsichtlich der Rezidivraten waren bei dem hier untersuchten Patientengut nach 3,5 Beobachtungsjahren von 34 nicht bestrahlten Patientinnen noch 82 % (28) rezidivfrei am Leben; in zwei Fällen (6 %) wurde bei den Nachuntersuchungen ein Rezidiv nachgewiesen. Vier Patientinnen waren inzwischen an den Folgen der Metastasierung des Primärtumors gestorben. Somit ergibt sich eine Rezidivrate von 18 % - bezogen auf 34 in der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen erfaßten Fälle.

Für denselben Zeitraum konnten von 82 nachbestrahlten Patientinnen noch 51 % (42) der Fälle als rezidivfrei beurteilt werden. In 17 % (14) der Fälle wurde ein Rezidiv nachgewiesen; bei weiteren 5 % (4) wurde wegen eines nicht sicher zu beurteilenden Befundes eine laufende Überwachung und entsprechende Kontrollen veranlaßt. In dieser Vergleichsgruppe waren nachweislich 27 % (22) Patientinnen unter dem Einfluß ihrer primären Karzinomkrankung verstorben. Bei Ausklammerung der 4 % kontrollbedürftiger Befunde resultiert unter Einbeziehung der Spätletalität eine Rezidivquote von 44 %. FISHER ermittelte für sein entsprechendes nach HALSTED-MEYER operiertes Kollektiv nach fünf Jahren eine Rezidivquote von 50 %.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Tab. 4, S. 45 (annähernd gleiche prozentuale Verteilung des Krankengutes innerhalb der Vergleichsgruppe des TNM-Schemas), kann aus den hier vorge-

legten Zahlen vermutet werden, daß eine unmittelbar im Anschluß an die modifizierte radikale Mastektomie durchgeführte Radiotherapie keine besseren Ergebnisse gegenüber einer nicht bestrahlten Vergleichsgruppe aufzeigen kann; die bestrahlte Gruppe weist im Gegenteil eine 2,5-fach höhere Rezidivquote auf.

Wie vorher schon erwähnt wurde, konnten für das hier untersuchte Krankengut insgesamt Überlebenszahlen ermittelt werden, die mit denen anderer Autoren korrelieren. Bei Auswertung der einzelnen Stadien gemäß Tab. 13, S. 52, zeigt sich, daß gerade das Stadium I mit einer hohen Sterbequote belastet ist. Diese beträgt bei insgesamt 13 Patientinnen beider Kollektive 62 % (8). Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß allein 50 % der hier erfaßten Spätletalität ein Alter von über 80 Jahren erreicht hatte und die restlichen 50 % (4) in einem Alter von über 60 Jahren verstorben waren.

Für das Stadium II mit insgesamt 71 Patientinnen ergibt sich eine Überlebensrate von 91 %; bei 44 % der Patientinnen waren dabei die axillären Lymphknoten infiltriert; 64 % dieser Patientinnen waren nachgestrahlt worden. Im Stadium III mit 30 Patientinnen ergibt sich eine Überlebensrate von 63 % bei einem Anteil von 77 % (23) bestrahlten Patientinnen. Das letzte Stadium IV ist wegen des geringen Anteils von zwei Patientinnen, von denen eine noch nach Abschluß der Nachuntersuchungen am Leben war, für eine statistische Auswertung nicht relevant.

E. Zusammenfassung

116 Patientinnen wurden wegen eines Mammakarzinoms nach der Methode der modifizierten radikalen Mastektomie behandelt. Ca. zwei Drittel der Patientinnen wurden postoperativ nachbestrahlt. Die nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,5 Jahren gewonnenen Ergebnisse lassen erkennen, daß andere, zum Teil radikalere Operationsmethoden keine besseren Ergebnisse liefern als die modifizierte radikale Mastektomie.

Die hier vorgelegten Zahlen legen den Schluß nahe, daß diese Methode anderen mehr oder weniger radikalen Eingriffen sogar überlegen ist.

Im Beobachtungszeitraum waren, bezogen auf das gesamte Krankengut, noch 78 % (90) der Patientinnen am Leben. Bei 51 % aller Patientinnen wurde eine Lymphknoteninfiltration histologisch nachgewiesen.

Soweit die Ergebnisse bisher zu beurteilen sind, bringt eine generelle postoperative Nachbestrahlung in bezug auf die Überlebensraten zumindest für die Stadien I und II keine entscheidenden Vorteile.

F. Literaturverzeichnis

- 1 Anastassiades, O.T.; Pryce, D.M.
Immunological significance of morphological chances
in lymph nodes draining breast cancer
Br. J. Cancer 20, 239, 1966
- 2 Anderson, D.E.
Genetic Considerations in Breast Cancer
Year book medical publishers, Inc. Chicago 1969
- 3 Anderson, J.M.
A critique of the first treatment of carcinoma of
the breast
Surg. Gynec. Obstet. 136, 801, 1973
- 4 Argyris, T.S. and Argyris, B.F.
Differential Response of Skin Epithelium to Growth-
promoting Effects of Subcutaneously Transplanted
Tumors
Cancer Research 22, 74-77, 1962
- 5 Baker, R.R.; Wood, J.S.; Van Cong, P.; Kim, S.T.
Role of the cercical lymphnodes as a barrier to
metastative tumor
Amer. J. Surg. 118, 654, 1969
- 6 Berg, J.W.
The Significance of Axillary Node Levels in the Study
of Breast Carcinoma
Cancer, 8, 776, 1955
- 7 Berg, J.W.; Huvos, A.G.; Axtell, T.M.; Robbins, G.
A new sign of favorable prognosis in mammary cancer
hyperplasie reactive lymphnodes in the apex of the
axilla
Ann. Surg. 177, 8, 1973
- 8 Berg, J.W.; Robbins, G.F.
Factors Influencing Short and Long Term Survival of
Breast Cancer Patients
Surg. Gynec. Obstet. 122, 1311, 1966

- 9 Beyer, J.
Besondere Gesichtspunkte zur Behandlung des Mamma-
karzinoms
Referat an der Chir. Univ. Klinik München, März 1974
- 10 Black, M.M.; Speer, F.D.
Lymphnode reactivity in cancer patients
Surg. Gynec. Obstet. 115, 477, 1960
- 11 Black, M.M.; Speer, F.D.
Sinus histiosytosis or Lymph Nodes in cancer
Surg. Gynec. Obstet. 106, 163, 1958
- 12 Bockelmann, D.; Heilmann, H.P.; Maaß, H.; Osswald, H.
Probleme der Behandlung und Nachbehandlung bei
Karzinoma der Frau
1. Oberaudorfer Gespräch 1973
Geburtshilfl. Frauenheilkunde 34, 81, 1974
- 13 Boquoi, E.; Kreuzer, G.
Punktionszytologie der Mamma
Dtsch. Ärztebl. 45, 3227, 1974
- 14 Bulbrook, R.D.
Relation between endogenous steroids and the etiology
and chemical course of the breast cancer
In: Breast cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago 1969
- 15 Burnet, M.
Somatic Mutation and Chronic Disease
Brit. Med. J. 1, 338, 1965
- 16 Busk, T.; Clemmesen, J. and Nielsen, A.
Twin studies and other genetrical investigations in
the Danish cancer registry
Brit. J. Cancer, 2, 156, 1948
- 17 Butcher, H.R. Jr.; Seaman, W.B.; Eckert, C. and Salzstein,
S.
An assessment of radical mastectomy and postoperative
irradiation therapy in the treatment of mamary cancer
Cancer, 17, 480, 1964

- 18 Caceres, E.
 An Evaluation of extended radical mastectomy in the
 treatment of breast cancer
 In: Breast cancer, early and late
 Year book medical publishers, Inc. Chicago 1969
- 19 Cady, B.
 Changing patterns of breast cancer
 Arch. surg. 104, 266, 1972
- 20 Chandler-Smith, J.
 The superior treatment for carcinomas of the breast
 Surg. Gynec. Obstet. 132, 284, 1971
- 21 Charney, J.; Moore, D.H.
 Neutralisation of murine mammary tumor virus by sera
 of women with breast cancer
 Nature, 229, 627, 1971
- 22 Cooper, W.A.
 The history of the radical mastectomy
 Ann. M. Hist. 3, 36, 1941
- 23 Corry, D.C.
 Pain in carcinoma of the breast
 Lancet, 1, 274, 1952
- 24 Crile, G.
 Results of simple mastectomy without irradiation in
 the treatment of operative stage I cancer of the
 breast
 Ann. Surg. 168, 330, 1968
- 25 Crile, G.
 Simplified treatment of cancer of the breast:
 early results of a clinical study
 Ann. Surg. 153, 745, 1961
- 26 Crile, G.
 Treatment of breast cancer by local excision
 Amer. J. Surg. 109, 400, 1965

- 27 Dermer, G.B.
Changes in the surface coat of neoplastic human breast
epithelium
Cancer Res. 33, 999, 1973
- 28 Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem
TNM-System
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970
- 29 Dodd, G.D. et al.
Thermographie and Cancer of the Breast
Cancer, 23, 797, 1969
- 30 Easson, E.C.
Postoperative radiotherapy in breast cancer
In: Forrest, A.P.M. and Kunkler, P.B.
Prognostic factors in breast cancer
Lifingstone, Edinburgh/London, 118, 1968
- 31 Eder, M.; Gedigk, P.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie
Springer Verlag, 29. Aufl. 688, 1974
- 32 Editorial
Virus and human breast cancer
The lancet, 1, 359, 1972
- 33 Edwards, M.H.; Baum, M.; Magarey, C.
Regression of axillary lymphnodes in cancer of the
breast
Brit. med. J. 59, 756, 1972
- 34 Eichhorn, H.J.; Lessel, A.
Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die
Auseinandersetzung um die beste Behandlung des
Mamma-Karzinoms
Med. Klin. 59, 1902, 1964
- 35 Farber, E.
Carcinogenesis - cellular evolution as a unifying
thread: presidential address
Cancer Res. 33, 2537, 1973

- 36 Feinleib, M.; Garrison, R.J.
 Interpretation of vital statistics of breast cancer
 Cancer, 24, 1109, 1969
- 37 Fisher, B.
 Mamma Chirurgie: Stand der Diskussion
 Medizin 3, XIX, 1974
- 38 Fisher, B.
 Prospects for the control of metastases
 Cancer 24, 1263, 1969
- 39 Fisher, B.
 The present status of tumor immunology
 Adv. Surg. 5, 189, 1971
- 40 Fisher, B.
 The surgical dilemma in the primary therapie of inva-
 sive breast cancer: a critical appraisal
 Current Problems in Surgery, Oct. 1970
- 41 Fisher, B.; Moore, G.E.; Radvin, R.; Ausman, R.
 Surgical asjuvant chemotherapie in the treatment of
 breast cancer
 In: Breast cancer, early and late
 Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 42 Fisher, B.; Radlin, R.; Ausman, R.; Slak, N.
 Surgical asjuvant chemotherapie in cancer of the
 breast: results of a decade of cooperativ investigation
 Ann. Surg. 168, 337, 1968
- 43 Fisher, B.; Slak, N.; Cavanaugh, P.; Gardner, B.; Raldin, R.
 Postoperative radiotherapie in the treatment of breast
 cancer
 Ann. Surg. 172, 711, 1970
- 44 Fletcher, G.H.
 Irradiation of peripheral lymphatics in conjunction
 with radical mastectomy
 In: Breast cancer, early and late
 Year book medical publishers Inc. Chicago, 1969

- 45 Forrest, A.P.M.; Roberts, M.M.; Preece, P.; Henk, J.M.;
Campbell, H.; Hughes, L.E.; Desai, S. and Hulbert, M.
The Cardiff - St. Mary's trial
Brit. J. Surg. 61, 766, 1974
- 46 Gallager, H.S.; Martin, J.E.
The pathologie of early breast cancer
In: Breast cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 47 Gallmeier, W.M.; Bruntsch, U.; Schmidt, C.G.
Die Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms
Dtsch. med. Wochenschr. 100, 35., 1975
- 48 Gerson-Cohen, J.; Hermel, M.B.
Modalities in breast cancer detection: Xeroradio-
graphy, Mammography, Thermography and Mammometry
Cancer, 24, 1226, 1969
- 49 Getzen, L.C.; Riffenburg, R.H.
A statistical analysis of radical mastectomy with
adjuvant therapie in the initial treatment of
carcinoma of the breast
Amer. J. Surg. 123, 278, 1972
- 50 Gewant, W.C.; Chasin, L.; Tilson, D.; Rutledge, C.
Lymph-Node-Breast Carcinoma Interrelations in
Tissue Culture
Surg. Gynec. Obstet. 133, 959, 1971
- 51 Glücksmann, A.
The Histiogenesis of Benzpyrene-Induced Epidermal
Tumors in the Mouse
Cancer Res. 5, 385, 1945
- 52 Haagensen, C.D.
Carcinoma of the breast in its earlier stages
In: Breast cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 53 Haagensen, C.D.
Diseases of the Breast
W. B. Saunders Company, 1971

- 54 Hall, W.T. and Moore, D.H.
Effects of estrogenic hormones on the mammary tissue
of agent-free and agent bearing mice
J. Nat. Cancer Inst. 36, 181, 1966
- 55 Hayward, J.
Conservative surgery in the treatment of early
breast cancer
Brit. J. Surg. 61, 770, 1974
- 56 Harnelt, W.I.
A statistical report on 2529 cases of cancer of the
breast
Brit. J. Cancer, 2, 213, 1948
- 57 Helwig, B.
Moderne Arzneimittel
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1972
- 58 Hermanutz, K.D.
Der Beitrag der Mammographie zur Früherkennung des
Mammakarzinoms
Dtsch. med. Wochenschr. 99, 2180, 1974
- 59 Hernandez-Richter, H.J.; Pöschl, M.; Wuppermann, Th.
Zur Diagnostik und Klinik des Mammakarzinoms
Münchn. med. Wochenschr. 113, 507, 1971
- 60 Hernandez-Richter, H.J.; Pöschl, M.; Wuppermann, Th.
Zur Therapie und Prognose des Lokalrezidivs beim
Mammakarzinom
Münchn. med. Wochenschr. 110, 1729, 1968
- 61 Hernandez-Richter, H.J.; Pöschl, M.; Wuppermann, Th.
Zur Therapie des Mammakarzinoms
Münchn. med. Wochenschr. 26, 980, 1971
- 62 Heston, W.E.; Vlakakis, G.; and Deringer, M.K.
Delayed effect of genetic segregation on the trans-
mission of the mammary tumor agent in mice
J. Nat. Cancer Inst. 24, 721, 1960

- 63 Hiraki, S.H.; Van Pelt, R.W.; Dmochowski, L.
Preliminary electron microscope study on virus-like
particles in a spontaneous mammary tumor of collared
lemming
Cancer Res. 33, 3159, 1973
- 64 Hoeffken, W.
Vorsorgeuntersuchungen der weiblichen Brust
Dtsch. med. Wochenschr. 7, 445, 1974
- 65 Hoerr, S.O.
Local excision for carcinoma of the breast:
its possible use in special situations
Amer. J. Surg. 109, 399, 1965
- 66 Hollmann, K.H.
Ist das Mammakarzinom der Frau virusbedingt?
Dtsch. med. Wochenschr. 97, 620, 1972
- 67 Huhnstock, K. und Kutscha, W.
Diagnose und Therapie in der Praxis
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 3. Aufl.
1974
- 68 Hutter, R.V.P.; Foote, F.W. jr.; Farrow, J.H.
In Situ Lobular Carcinoma of the Female Breast,
1939-1968
In: Breast Cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago 1970
- 69 Huvos, A.G.; Hutter, R.V.P.; Berg, J.W.
Significance of axillary macrometastases and
micrometastases in mammary cancer
Ann. Surg. 173, 44, 1971
- 70 Jensen, E.V.; Block, G.E.; Smith, S.; Kyser, K.;
DeSombre, E.R.
Estrogen receptors and hormone dependency
University of Chicago, Press 1972
- 71 Jensen, E.V.; DeSombre, E.R.
Estrogen - Receptor - Interaction
Science, 182, 126, 1973

- 72 Kaae, S.
Radiotherapie in Cancer of the breast
Schw. med. Wochenschr. 99, 1285, 1969
- 73 Kaae, S. and Johansen, H.
Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer
In: Forrest, A.P.M. and Kunkler, P.B.
Prognostic factors in breast cancer
Livingstone, Edinburgh/London, 93, 1968
- 74 Kammer, E.; Brunner, K.W.
Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms
a) Schweiz. med. Wochenschr. 102, 1646, 1972
b) " " " 102, 1677, 1972
- 75 Kett, K.; Lukas, L.
Beitrag zum Mechanismus der lymphogenen Weiterverbreitung des Mammakarzinoms
Chirurg, 44, 239, 1973
- 76 Kleinfeld, G.; Haagensen, C.G.; Cooley, E.
Age and menstrual status as prognostic factors in carcinoma of the breast
Ann. Surg. 157, 600, 1963
- 77 Kreuzer, G.; Boquoi, E.; Meuer, R.W.
Die Diagnostik gut- und bösartiger Mammatumoren
Dtsch. med. Wochenschr. 98, 691, 1973
- 78 Krokowski, E.
Betrachtung zur Dynamik des Geschwulstwachstums - Krebsforschung und Krebsbekämpfung
Urban & Schwarzenbeck, München-Berlin, Bd. 5, 189, 1964
- 79 Lanyi, M.
Das klinisch okkulte Mammakarzinom
Dtsch. Ärztebl. 15, 1087, 1974

- 80 Lewison, E.F.
The surgical treatment of breast cancer
Surg. 34, 904, 1953
- 81 Löhr, H.; Hess, F.; Karnahl, H.M.; Wurche, K.D.
Postoperative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms:
Ja oder Nein?
Chirurg, 43, 119, 1972
- 82 Löhr, H. und Heß, F.
Schlußwort und Stellungnahme von W. Widow zum
Beitrag von H. Löhr et al.
Chirurg, 44, 4, 1973
- 83 Maaß, H.
Epidemiologie und Klinik des Mammakarzinoms
Dtsch. Ärztebl. 68, 3002, 1971
- 84 Maaß, H.
Hormontherapie und Bedeutung der Östrogenrezeptoren
Referat auf dem dtsh. Krebskongreß 1974
- 85 Maaß, H.
Virusgenese des Mammakarzinoms
Dtsch. Ärztebl. 26, 1729, 1973
- 86 Maaß, H.; Trams, H.; Sachs, G.
Das Mammakarzinom
Gynäkologie 3, 2, 1970
- 87 Macklin, M.T.
Comparison of the number of breast cancer deaths
observed in relatives of breast cancer patients and
the number expected on the basis of mortality rates
J. Nat. Cancer Inst. 22, 927, 1959
- 88 MacMahon, B.; Feinleib, M.
Breast cancer in relation to nursing and menopausal
history
J. Nat. Cancer Inst. 24, 733, 1960
- 89 Madden, J.L.; Kandalaft, S.; Bourgue, R.A.
Modified radical mastectomy
Ann. Surg. 175, 624, 1972

- 90 Madden, J.L.; Kandalaft, S.; Bourgue, R.A.
The modified radical mastectomy
In: Breast cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 91 McGuire, L.W.; Chamness, C.G.; Costlow, M.W.; Shepherd, R.E.
Hormone Dependence in Breast Cancer
Metabolism, 23, 75, 1974
- 92 McLaughlin, C.W.; Schenken, J.R.; Tamidiea, J.X.
A study of precancerous epithelial hyperplasia and
noninvasive papillary carcinoma of the breast
Ann. Surg. 153, 735, 1961
- 93 McLennan, I.C.M.; Harding, B.
Some characteristics of immunoglobulin involved in
antibody dependent lymphate cytotoxicity
Brit. J. Cancer, 28, Supply I, 7, 1973
- 94 Moore, D.H.; Charney, J.; Kramarsky, B.; Lasfargues, E.Y.;
Sarkhow, N.H.; Brennan, M.J.; Burrows, J.H.; Sirsat, S.M.;
Paymaster, J.C.; Vaidya, A.B.
Nature, 229, 611, 1971
- 95 Moore, G.E.
Clinical Observations of Host-Tumor Interactions:
An Introduction to the Subject
In: Wissler, W.; Dao, T.L.; Wood, S. Jr.
Endogenous Factors Influencing Host-Tumor Balance
The University of Chicago, Press 1967
- 96 Müller, R.; Barth, V.; Heuck, F.
Plattenthermographie der Mamma
Dtsch. med. Wochenschr. 3, 72, 1974
- 97 Müller, W.; Steiner, A.
Zur primären chirurgischen Behandlung des Mamma-
karzinoms
Therapeut. Umschau, 28, 830, 1971

- 98 Nair, B.K.; DeOme, K.B.
A growth-stimulating factor from solid mouse
mammary tumor
Cancer Res. 33, 3222, 1973
- 99 Obrecht, J.P.; Nagel, G.A.; Mayr, A.C.
Die Hormon- und Chemotherapie des metastasierenden
Mammakarzinoms der Frau
Schweiz. Rundschau Med. 4, 109, 1974
- 100 Penrose, L.S.; MacKenzie, H.J.; Karn, M.N.
A genetical study of human mammary cancer
Brit. J. Cancer, 2, 168, 1948
- 101 Peters, M.V.
The role of localexcision and radiation in early
breast cancer
In: Breast Cancer, early and late
Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 102 Petersen, H.; Meyer, W.
Verschleppung von Diagnose und Therapie bei Mamma-
tumoren
Med. Klinik, 69, 1889, 1974
- 103 Ravdin, R.G.; Lewison, E.F.; Slak, N.H.; Gardner, B.;
State, D.; Fisher, B.
Results of clinical trial concerning the worth of
prophylactic oophorectomy for breast carcinoma
Surg. Gynec. Obstet. 1055, 1970
- 104 Reme, H.
Das Mammakarzinom
Chir. Praxis, 15, 213, 1971
- 105 Risdall, R.J.; Aust, J.C.; McKhann, Ch.F.
Immune capacity and response to antigenic tumors
Cancer Res. 33, 2068, 1973
- 106 Ross, W.L.
The magnitude of breast cancer problem in the USA
Cancer, 24, 1106, 1969

- 107 Sagan, L.A.
Kein karzinogener Effekt der Bestrahlung beim
Mammakarzinom. - Kongreßbericht -
Medical Tribune 9, Nr. 11, 3, 1974
- 108 Schaudig, A.
Chirurgie des Mammakarzinoms
Vortrag auf dem dt. Krebskongreß, München, 1974
- 109 Scherer, E.; Seifert, J.
Mammographie in the Early Detection of Carcinoma
of the Breast; Results of Screening 7380 Apparently
Healthy women
Surg. Gynec. Obstet. 137, 318, 1973
- 110 Schmitt-Matthiesen, H.; Bastert, G.; Leppien, G.
In-vitro Zytostatika-Sensibilisierung von etwa
70 Mammakarzinomen. Histologische und klinische
Parameter.
Vortrag auf dem dt. Krebskongreß, München, 1974
- 111 Stender, H.St.; Kunitsch, G.
Die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms
Chirug, 39, 263, 1968
- 112 Stephens, F.E.; Gardner, E.J.; Woolf, C.M.
A recheck of kindred 107, which has shown a high
frequency of breast cancer
Cancer, 11, 967, 1958
- 113 Sucin-Foca, N.; Buda, J.; McMamus, J.; Thieme, T.;
Reemtsma, K.
Impaired responsiveness of lymphocytes and serum-
inhibitory factor in patients with cancer
Cancer Res. 33, 2373, 1973
- 114 Tellem, M.; Nedwich, A.; Amenta, P.S.; Imbriglia, J.E.
Mucin - producing carcinoma of the breast
Cancer, 19, 573, 1966
- 115 Tranekjee, A.S.
Chemotherapie maligner Tumoren
Dtsch. Ärztebl. 24, 1833, 1975

- 116 Treves, N.; Holleb, A.J.
A report of 549 cases of breast cancer in woman
35 years of age or younger
Surg. Gynec. Obstet. 197, 271, 1958
- 117 Urban, J.A.
Bilateral breast cancer
In: Breast cancer, early or late
Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1969
- 118 Welsch, Ch.; Gribbler, C.
Prophylaxis of spontaneously developing mammary
carcinoma in C3H/HeJ female mice by supression of
prolactin
Cancer Res. 33, 2939, 1973
- 119 Widow, W.
Stellungnahme zum Beitrag H. Löhr et al.: Postoperative
Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms:
Ja oder Nein?
Chirug 44, 180, 1973
- 120 Wöllgens, P.; Schopka, H.J.
Indikatoren und Erfahrungen der Radiotherapie mit
schnellen Elektronen von 5 bis 40 MeV
Elektromedia 1, 3, 1974

Lebenslauf

Am 21. Januar 1947 wurde ich, Reinhard Welte, als Sohn der Apotheker Martin Welte und seiner Frau Maria-Luise Welte, geb. Babl, in Esslingen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Geisslingen/Steige wechselte ich 1964 in der Obersekunda auf das Wirtschaftsgymnasium in Göppingen und bestand dort 1966 das Abitur.

Nach einer zweijährigen Ausbildung als Apothekerpraktikant in der Augusta-Apotheke in Augsburg legte ich 1968 in Augsburg das pharmazeutische Vorexamen ab.

Ab Oktober 1968 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Pharmazie und beendete im Oktober 1971 mein Studium mit dem pharmazeutischen Staatsexamen.

Anschließend studierte ich ab 1971 an derselben Universität Medizin und beendete meine Studien im Dezember 1976 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Nach der Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der Gynäkologischen, der Internen und der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Geisslingen erhielt ich im Mai 1978 die Approbation als Arzt.

